

ACADEMIE DE MONTPELLIER

UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DU LANGUEDOC

T H E S E

présentée à l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc
pour obtenir le grade de Docteur ès Sciences Physiques
(CHIMIE ORGANIQUE)

ETUDE STEREOCHIMIQUE DE REACTIONS
CONDUISANT A LA FORMATION
ET A L'EXTENSION DE CYCLES.

par

Jean-Marc FABRE

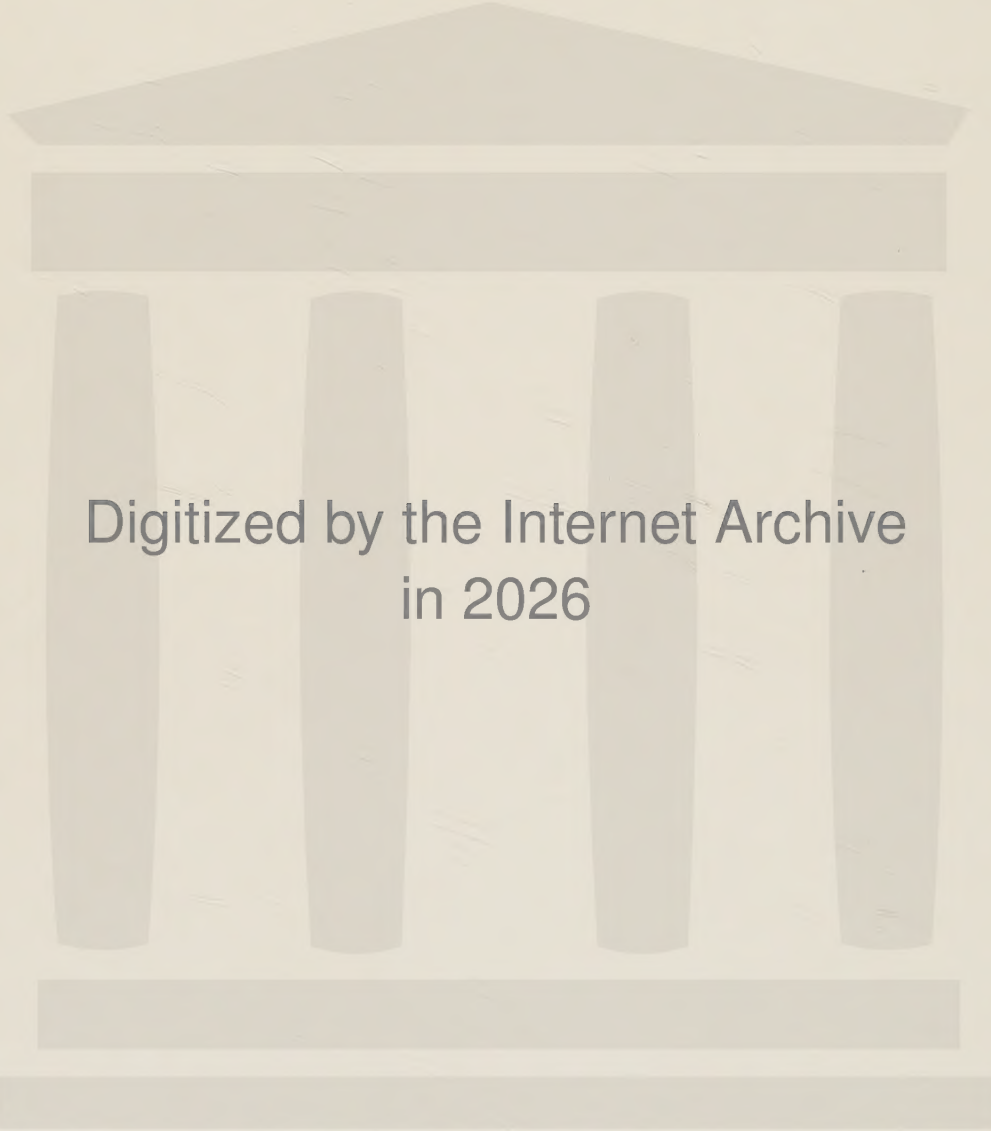
Maître ès Sciences Physiques

Assistant

à l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc

Soutenue le . Novembre 1973 devant la Commission d'Examen.

JURY :	M. H. CHRISTOL	Président
	M. G. LAMATY	} Assesseurs
	M. H. BOUAS-LAURENT	
	M. L. GIRAL	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548320_0013

ACADEMIE DE MONTPELLIER

UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DU LANGUEDOC

T H E S E

présentée à l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc
pour obtenir le grade de Docteur ès Sciences Physiques
(CHIMIE ORGANIQUE)

ETUDE STEREOCHIMIQUE DE REACTIONS

CONDUISANT A LA FORMATION

ET A L'EXTENSION DE CYCLES.

par

Jean-Marc FABRE

Maître ès Sciences Physiques

Assistant

à l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc

Soutenue le Novembre 1973 devant la Commission d'Examen.

JURY : M. H. CHRISTOL

Président

M. G. LAMATY

M. H. BOUAS-LAURENT

M. L. GIRAL

} Assesseurs

UNIVERSITY OF LEIDEN

INSTITUT DE RECHERCHES SCIENTIFIQUES

1915

RECHERCHES SUR LA NATURE
DE LA MATIERE

ETUDE EXPERIMENTALE DE LA
NATURE DE LA MATIERE

CHAPITRE I. LA MATIERE

ETUDE EXPERIMENTALE DE LA
NATURE DE LA MATIERE



1915

UNIVERSITY OF LEIDEN

1915

RECHERCHES SUR LA NATURE
DE LA MATIERE

RECHERCHES SUR LA NATURE
DE LA MATIERE

CHAPITRE I. LA MATIERE

ETUDE EXPERIMENTALE DE LA
NATURE DE LA MATIERE

CHAPITRE I. LA MATIERE

ETUDE EXPERIMENTALE DE LA
NATURE DE LA MATIERE

UNIVERSITE DES SCIENCES & TECHNIQUES
DU LANGUEDOC

-§-

Président : J. ROUZAUD

Vice-Présidents : B. CHARLES - G. SAUMADE

Doyens honoraires de l'Université des Sciences et Techniques du
Languedoc :

P. MATHIAS
B. CHARLES
A. CASADEVALL

Professeurs honoraires de l'Université des Sciences et Techniques
du Languedoc :

R. JACQUES	G. DENIZOT	M. MOUSSERON
M. CASTERAS	J. GRANIER	P. CHATELAIN
E. CARRIERE	Ch. BOUHET	A.M. VERGNOUX
E. TURRIERE	J. MOTTE	
C. CAUQUIL	J. SALVINIEN	

Secrétaire Général : E. SIAU

Professeurs titulaires :

M.	J.P. ROIG	Physique
Mlle	O. TUZET	Zoologie
M.	G. COUCHET	Mécanique supérieure
M.	J. AVIAS	Géologie
M.	P. VIELES	Chimie
M.	R. MAURY (I.P.A)	Droit
M.	E. KAHANE	Chimie biologique
M.	J.J. MOREAU	Mécanique rationnelle
M.	B. CHARLES	Mathématiques pures
M.	R. JOUTY	Physique
M.	R. LEGENDRE	Zoologie
M.	I. ASSENMACHER	Physiologie animale

M.	B. PISTOULET	Physique
M.	Ch. ROUMIEU	Analyse supérieure
M.	J. ROBIN	Physique
M.	A. POTIER	Chimie minérale
M.	R. LAFONT	Physique
M.	R. JACQUIER	Chimie
M.	J. FALGUEIRETTES	Minéralogie
M.	J. REGNIER	Chimie
Mme	J. CHARLES	Mathématiques
M.	P. CAILLON	Physique
M.	J. ROUZAUD	Chimie
M.	Ch. SAUVAGE	Botanique
M.	H. CHRISTOL (E.N.S.I)	Chimie
Mme	G. VERNET	Biologie animale
M.	L. CECCHI	Physique
M.	H. ANDRILLAT	Astronomie
M.	M. SAVELLI	Physique
M.	M. MATTAUER	Géologie
M.	L. EUZET	Zoologie
M.	C. DELOUPY	Physique
M.	L. GRAMBAST	Botanique
M.	A. BONNET	Botanique
M.	G. LAMATY	Chimie
M.	R. MARTY	Psychophysiologie
Mme	S. ROBIN	Physique
M.	R. CORRIU (I.U.T)	Chimie
Mme	N. PARIS	Physiologie végétale
M.	J. ZARZYCKI	Sciences des matériaux (Physique du Solide)
M.	S. GROMB	Chimie physique
M.	F. SCHUE	Chimie organique
M.	M. MAURIN	Chimie minérale
M.	P. SABATIER	Mathématiques
M.	L. THALER	Paléontologie
M.	E. GROUBERT	Physique
M.	M. ROUZEYRE	Physique

Mme	M. VAN CAMPO	Biologie végétale
M.	P. GALZY	Biochimie
M.	E. VERDIER	Chimie générale
M.	E. SERVAT	Géologie

Maîtres de Conférences :

M.	G. LOUPIAS	Mathématiques
M.	Ch. CASTAING	Mathématiques
M.	R. HAKIM	Mathématiques
Mme	M. HAKIM	Mathématiques
M.	F. HALLE	Biologie végétale
M.	G. MASCHERPA	Chimie
M.	F. LAPSCHER	Mathématiques
M.	J. GARCIA (I.U.T)	Génie mécanique
M.	L. LASSABATERE (I.U.T)	Mesures physiques
M.	C. GOUT	Physique
M.	J.P. TRILLES (I.U.T)	Biologie appliquée
M.	G. BORDURE (I.U.T)	Génie électrique
M.	Y. PIETRASANTA (E.N.S.I.)	Chimie appliquée
M.	J. CROUZET (Sciences et Techniques)	Biochimie appliquée
M.	A. COMMEYRAS	Chimie organique
M.	J.L. ROBERT (I.U.T) (NIMES)	Génie électrique
M.	P. LOUIS	Géophysique appliquée
Mlle	M. LEVY (I.U.T)	Chimie
M.	J. LAGARRIGUE (I.U.T)	Biologie appliquée
M.	Cl. DROGUE (Sciences et Techniques)	Hydrogéologie
M.	P. GENESTE (E.N.S.I.)	Chimie physique appliquée
M.	J. CHEFTEL (Sciences et Techniques)	Biochimie appliquée à l'alimentation
M.	M. AVEROUS (I.U.T. NIMES)	Génie électrique
M.	B. LEMAIRE (Sciences et Techniques)	Mathématiques appliquées Informatique
M.	M. VALADIER	Mathématiques
M.	O. MAISONNEUVE (I.U.T.)	Informatique
M.	P. DELORD	Physique
M.	M. GODRON	Ecologie végétale

Professeurs sans chaire :

M.	G. TOURNE	Chimie
M.	J. REMY	Géologie
M.	P. DEMANGEON	Géologie
Mme	H. GUASTALLA	Biologie physico- chimique
M.	R. LENEL	Biologie animale
M.	F. PROUST	Géologie
M.	A. BASSOMPIERRE	Physique
M.	N. ROBY	Mathématiques
M.	R. GAUFRES	Chimie
M.	J. PARIS	Zoologie
M.	G. BOUGNOT	Physique
M.	P. MOLINO	Mathématiques
M.	J. LEGRAND	Physiologie animale
M.	R. JONARD	Botanique
M.	R. CANO (I.U.T)	Mesures physiques
M.	J.P. FILLARD (I.U.T) (NIMES)	Génie électrique
M.	J.M. MORETTI	Biochimie
M.	J.L. IMBACH	Chimie
M.	H. MATHIEU	E.E.A. Electronique
M.	C. DURANTE	Automatique
M.	L. GIRAL	Chimie organique
M.	M. AMANIEU (Sciences et Techniques) ...	Hydrologie et mari- culture
M.	M. DENIZOT	Biologie végétale
M.	B. BRUN	Chimie physique
M.	J.D. BAYLE	Physiologie animale
M.	G. LECOY (I.U.T)	Génie électrique

Professeurs associés :

M.	E. AKUTOWICZ	Mathématiques
M.	A. MICALI	Mathématiques
M.	C. VAGO	Biologie animale
M.	L. DAUZIER	Physiologie animale
M.	F. WINTERNITZ	Chimie organique
M.	R. SENOUILLET	Economie et gestion
M.	C. MAURIN	Biologie animale

Maîtres de conférences associés :

M.	P. JOUANNA (I.U.T.)	Génie civil
M.	Y. CORMARY	Géologie

Chargés d'enseignement :

M.	M. LEFRANC	Mathématiques
M.	Y. ESCOUFFIER (I.U.T)	Informatique
M.	B. FILLIATRE	Informatique
M.	Y. CESARI (I.U.T)	Informatique
M.	P. BESANCON	Physiologie de la nutrition appli- quée à l'alimen- tation
	..	
M.	R. BEN AIM	Génie chimique et traitement des eaux

Chargé des fonctions de Maître de Conférences :

M. G. SAUMADE (I.U.T)

Chargés de cours :

M. J. GUIN (I.P.A)
M. C1. PEROCHON (I.U.T)
M. M. MOUTON (I.U.T)

A la mémoire de mon Père,

A ma femme, à mes enfants,

A tous les miens.

A Monsieur le Professeur CHRISTOL,

Professeur à l'Ecole Nationale
Supérieure de Chimie,

A Monsieur le Professeur LAMATY,

Professeur à l'Université des Sciences
et Techniques du Languedoc,

A Monsieur le Professeur BOUAS-LAURENT,

Professeur à l'Université de Bordeaux,

A Monsieur le Professeur GIRAL,

Professeur à l'Université des Sciences
et Techniques du Languedoc.

Avant d'aborder l'exposé de ce travail, qu'il me soit permis d'exprimer ici ma vive reconnaissance et le témoignage de mon profond respect à Monsieur le Professeur CHRISTOL qui me fait le très grand honneur de présider ce jury. Je le remercie très sincèrement pour les nombreux conseils qu'il m'a prodigués.

Je remercie très vivement Monsieur le Professeur LAMATY qui a accepté de juger ce travail. J'ai toujours eu beaucoup d'admiration pour ses grandes connaissances scientifiques.

Monsieur le Professeur BOUAS-LAURENT de Bordeaux, a bien voulu juger cette thèse. Je suis très honoré qu'il ait accepté de participer à ce jury. Qu'il trouve ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

Je ne saurais oublier Monsieur le Professeur GIRAL qui a bien voulu m'admettre dans son laboratoire et m'a proposé ce sujet. Il a dirigé et suivi la réalisation et la rédaction de cette thèse. Son dynamisme et sa cordialité resteront pour moi un exemple. Je suis heureux de lui exprimer ici mes sentiments de profonde gratitude.

Je tiens également à remercier Mme E. TORREILLES et Monsieur B. CALAS chargés de recherche au CNRS, pour les idées et l'aide qu'ils m'ont apportées.

Enfin, que Messieurs TEISSEDRE et REGINARD d'une part, M. MIGOT et Melle MOULS d'autre part, qui ont contribué à l'aboutissement technique et matériel de ce travail, soient assurés de toute mon amitié.

J.M. FABRE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	page 1
--------------------	--------

1ère PARTIE

Stéréochimie de quelques réactions de cyclisation

INTRODUCTION	6
--------------------	---

CHAPITRE I. - *Etude stéréochimique de la condensation de dérivés dibromés-1,4 sur le phénylacétonitrile*

A. - Etude de divers facteurs susceptibles d'influencer la stéréochimie de la réaction de condensation de dérivés dihalogénés sur le phénylacétonitrile	
I. - Structure des nitriles <u>7A</u> et <u>7B</u>	12
II. - Facteurs pouvant influencer la stéréochimie de la cyclisation du dibromo-1,4 pentane sur le phénylacétonitrile	18
III. - Produits secondaires formés au cours de la cyclisation	23
IV. - Nature de l'intermédiaire réactionnel	26
V. - Etude stéréochimique de la condensation du dibromo-1,4 hexane sur le phénylacétonitrile dans différentes conditions	28
B. - Essai d'interprétation des résultats notés dans la réaction de condensation de dérivés dihalogénés sur le phénylacétonitrile	
I. - Structure de l'intermédiaire réactionnel	34

II. - Importance des effets stériques sur la condensation de dérivés dibromés-1,4 sur le phénylacétonitrile .	38
III. - Influence de la délocalisation de la charge anionique sur la stéréochimie de la condensation de dérivés dibromés-1,4 sur le phénylacétonitrile	43
 <u>CHAPITRE II.</u> - Etude stéréochimique de la cyclisation de dérivés dibromés-1,2 et 1,3 sur le phénylacétonitrile et de la condensation du dibromo-1,4 pentane sur la méthylbenzylcétone	
A. - Etude de la condensation du dibromo-1,2 propane et du dibromo-1,3 butane sur le phénylacétonitrile, ou influence de la longueur de la chaîne carbonée du dérivé dibromé sur la stéréochimie de la cyclisation	
I. - Cyclisation du dibromo-1,2 propane sur le phénylacétonitrile	47
II. - Condensation du dibromo-1,3 butane sur le phénylacétonitrile	52
B. - Etude stéréochimique de la condensation du dibromo-1,4 pentane sur les méthyl et t-butylbenzylcétones. Influence du groupement fonctionnel	55
CONCLUSION	61
PARTIE EXPERIMENTALE	62
BIBLIOGRAPHIE	84

2ème PARTIE

Stéréochimie de l'isomérisation acido-catalysée de cyclopentylalkylcétones en cyclohexanones optiquement actives

INTRODUCTION	92
--------------------	----

CHAPITRE I. - Synthèse et transposition des diméthyl-2,2 et méthyl-2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones

- A. - Synthèse des diméthyl-2,2 et méthyl-2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones et des cyclanones de transposition

I. - Synthèse des diméthyl-2,2 et méthyl-2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones racémiques	96
II. - Synthèse d'alkyl-2 diméthyl-6,6 phényl-2 cyclohexanones et d'alkyl-2 méthyl-6 phényl-2 cyclohexanones ...	98
III. - Détermination de la configuration des alkyl-2 phényl-2 méthyl-6 cyclohexanones et des alkyl-2 phényl-2 diméthyl-6,6 cyclohexanones	103
B. - Etude de l'isomérisation des diméthyl-2,2 (série I) et méthyl-2 (série II) cyclopentylalkylcétones en présence de chlorure d'aluminium	
I. - Etude cinétique de l'isomérisation des diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones	114
II. - Etude cinétique de l'isomérisation des méthyl-2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones	121
 <u>CHAPITRE II.</u> - Etude stéréochimique de l'isomérisation des diméthyl-2,2 et méthyl-2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones optiquement actives	
A. - Synthèse et configuration des diméthyl-2,2 et méthyl-2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones optiquement actives	
I. - Synthèse et pureté optique des acides (+) diméthyl-2,2 et (+) méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarboxyliques, préparation des diméthyl-2,2 et méthyl-2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones optiquement actives	136
II. - Détermination de la configuration des diméthyl-2,2 et méthyl-2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones ainsi que celle des acides précurseurs (+) diméthyl-2,2 et (+) méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarboxyliques	143
B. - Transposition des diméthyl-2,2 et méthyl-2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones optiquement actives en présence de chlorure d'aluminium	
I. - Isomérisation des diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones optiquement actives	161
II. - Isomérisation des méthyl-2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones	171
PARTIE EXPERIMENTALE	180
BIBLIOGRAPHIE	199
CONCLUSION	204

INTRODUCTION



L'étude stéréochimique de l'isomérisation de cétone en cétone a été entreprise par CALAS et GIRAL (1, 2ème partie). Ces auteurs ont montré que lorsqu'on traite des alkylphénylcétones optiquement actives par des agents acides tels que le chlorure d'aluminium ou l'acide sulfurique à haute température on obtient des cétones isomères optiquement actives. La réaction s'effectue avec inversion de la configuration de l'atome de carbone siège de la réaction situé en α du carbonyle.

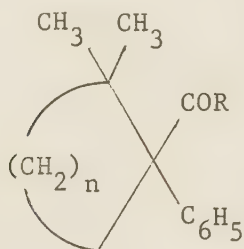


Ceci leur avait permis d'assimiler ces réactions aux transpositions de type 1-2, les mêmes règles s'appliquant dans tous les cas (55, 56, 1ère partie).

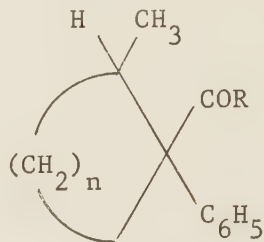
Nous avons voulu, quant à nous, voir si avec des cétones de type cycloalkylalkylcétones optiquement actives, nous observerions les mêmes résultats. Ceci permettrait d'une part de généraliser une telle réaction

et d'autre part d'effectuer la synthèse de cyclanones optiquement actives difficilement accessibles par d'autres voies.

Dans un premier temps nous avons voulu étudier le passage de diméthyl-2,2 phényl-1 cycloalkylalkylcétones I et de méthyl-2 phényl-1 cycloalkylalkylcétones II aux cyclanones correspondantes, ceci dans des milieux de haute acidité.



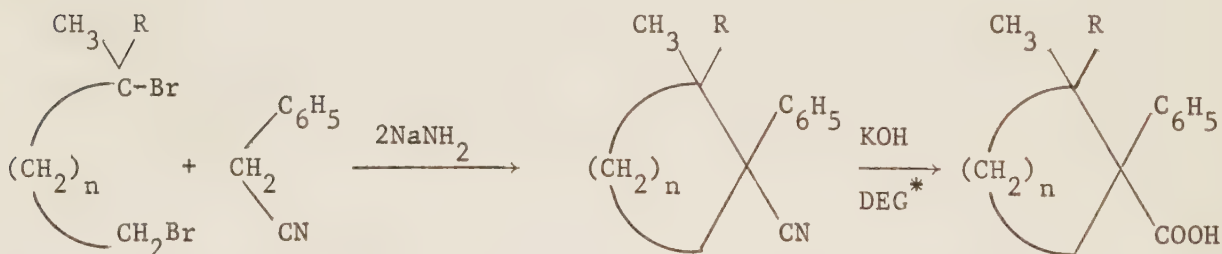
I



II

Une telle étude exigeait tout d'abord la synthèse des cétones I et II optiquement actives de configuration connue.

La suite de réactions indiquées sur le schéma ci-dessous pouvait constituer une voie d'accès à ces produits.



DEG* = diéthylèneglycol

I : R = CH₃

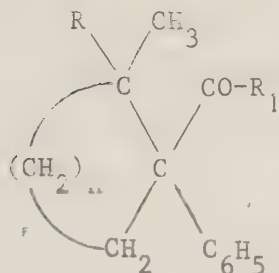
II : R = H

On sait que selon les conditions (solvant, température, agent métallant) les réactions de cyclisation peuvent conduire préférentiellement au nitrile diastéréoisomère cis ou trans et ceci avec de bons rendements. (1, 12, 18, 1ère partie).

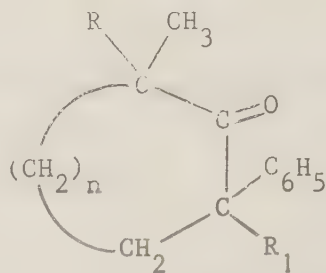
Outre, l'intérêt synthétique que nous nous étions fixé, ces réactions de cyclisation constituaient un modèle intéressant pour l'étude des réactions αα' diastéréogènes dont l'interprétation n'est pas généralisée.

Ensuite, l'hydrolyse des nitriles cis ou trans permettait d'accéder aux acides, et de là aux cétones I et II.

Il fallait ensuite, pour celles-ci, synthétiser un énantiomère de configuration connue qui en milieu de haute acidité conduirait avec un bon rendement à des cyclanones optiquement actives.



I : R = CH₃ , II : R = H.



III

Enfin, l'étude des cyclanones III devaient également être entreprises séparément d'une part pour les identifier sans ambiguïté dans les milieux réactionnels, d'autre part pour connaître leur configuration.

L'étude du passage des composés I, II aux cyclanones III a été réalisée et dans ce travail nous avons adopté le plan suivant.

1ère PARTIE

Stéréochimie de quelques réactions de cyclisation

- CHAPITRE I. - Etude stéréochimique de la condensation de dérivés dibromés-1,4 sur le phénylacétonitrile.
- CHAPITRE II. - Etude stéréochimique de la cyclisation de dérivés dibromés-1,2 et 1,3 sur le phénylacétonitrile et de la condensation du dibromo-1,4 pentane sur la méthyl-benzyl-cétone.

2^eme PARTIE

*Stéréochimie de l'isomérisation acido-catalysée de
cyclopentylalkylcétones en cyclohexanones optique-
ment actives*

- CHAPITRE I. - Synthèse et transposition de diméthyl-2,2 phényl-1
cyclopentylalkylcétones et de méthyl-2 phényl-1 cyclopen-
tylalkylcétones.

- CHAPITRE II. - Etude stéréochimique de l'isomérisation de diméthyl-2,2
phényl-1 cyclopentylalkylcétones et de méthyl-2 phényl-1
cyclopentylalkylcétones optiquement actives.

1ère PARTIE



STEREÏCHIMIE DE QUELQUES REACTIONS DE CYCLISATION

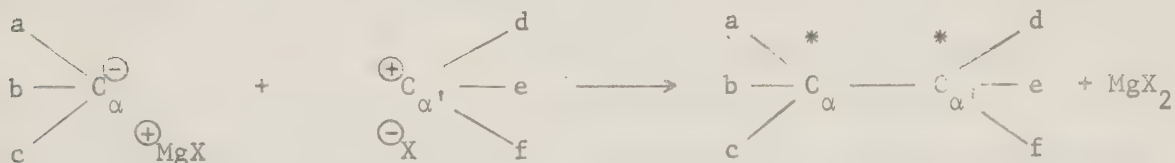


INTRODUCTION

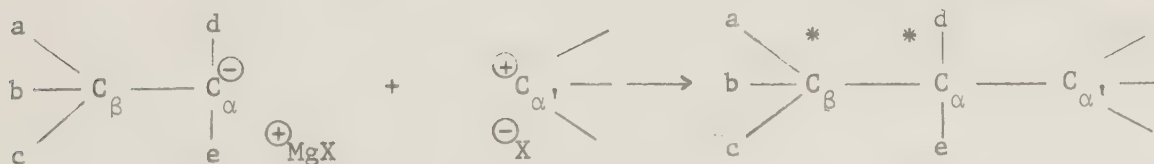


Lors de la formation de diastéréoisomères dans un processus organique, il arrive assez fréquemment que ce soit le composé thermodynamiquement le moins stable qui se forme préférentiellement sous contrôle cinétique. Un tel phénomène devait retenir l'attention de M. SCHLOSSER (1) qui dans une récente mise au point distingue deux modes de formation des diastéréoisomères :

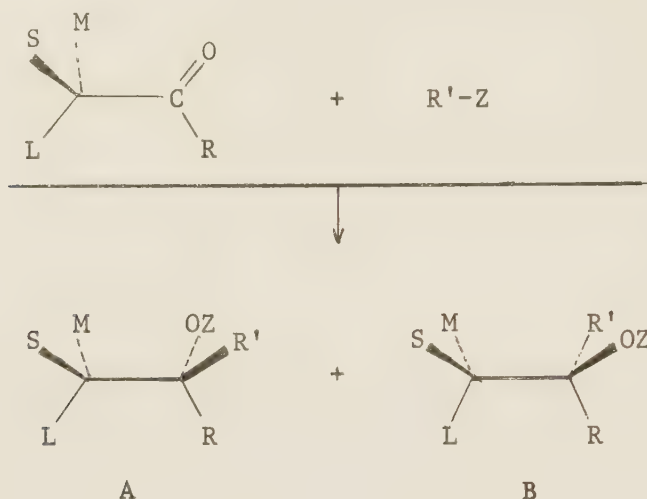
1°) - Les combinaisons $\alpha\alpha'$ diastéréogènes dans lesquelles deux carbones asymétriques s'accolent directement, par exemple lors de l'attaque d'un carbanion sur un carbone électrophile au cours d'une réaction de substitution.



2°) - Les combinaisons $\alpha\beta$ diastéréogènes, où un composé organométallique réagit avec un groupement électrophile voisin d'un centre de chiralité.



L'obtention majoritaire de l'un des diastéréoisomères dans ces réactions α - β diastéréogènes peut s'interpréter facilement sur la base de l'accessibilité stérique du substrat, et des effets conformationnels, comme le montre l'exemple de la réduction de certains composés carbonylés (cétones, aldéhydes) (2 à 5).

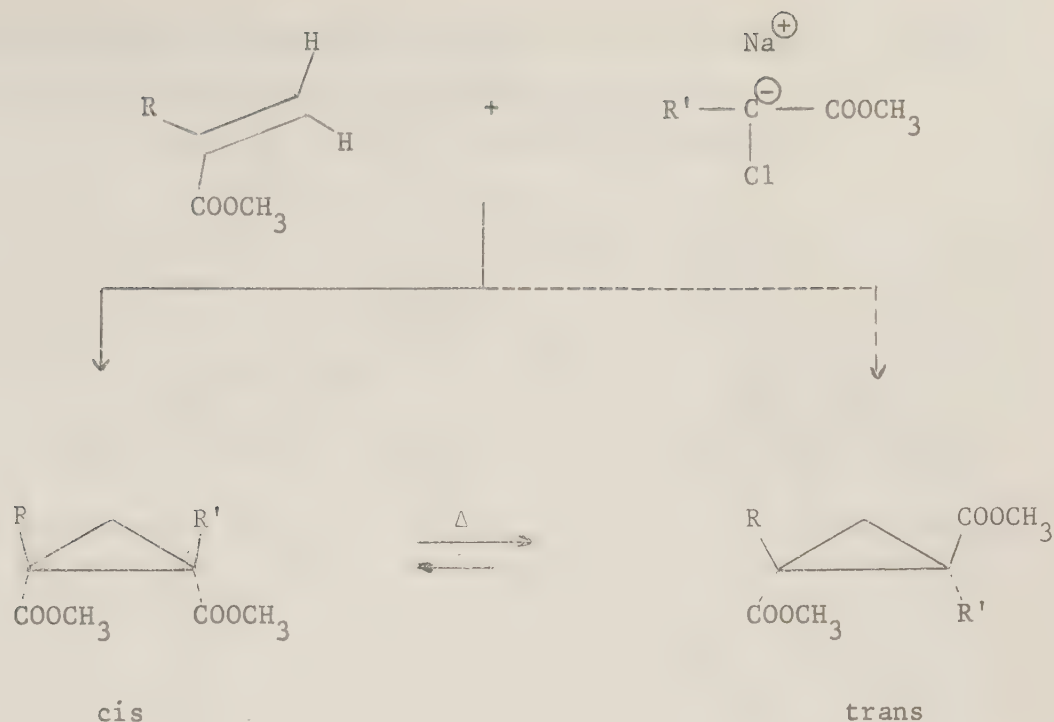


En effet, dans ce cas, afin de minimiser les interactions stériques de l'état de transition, l'attaque du réactif se fait sur le côté le moins encombré de la molécule de départ. Ceci conduit à la formation préférentielle de l'isomère A. On note, ici, un contrôle stérique de l'induction asymétrique (2).

Par contre, comme le souligne, SCHLOSSER (1), lorsqu'on envisage un processus $\alpha\alpha'$ diastéréogène, la formation préférentielle sous contrôle cinétique du diastéréoisomère thermodynamiquement le moins stable, bien que répandue, est difficile à interpréter.

En effet, malgré la diversité de leur mécanisme, ce phénomène se manifeste dans de nombreuses réactions organiques, telles que les réactions de DARZENS (6 à 8), REFORMATSKY (9 à 11), de WITTIG (1 et 12) et la réaction d'aldolisation comme le signalent DUBOIS et coll. (13, 14).

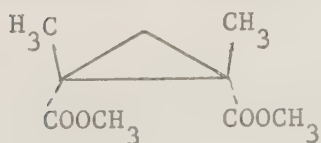
De même, un ester α - β insaturé réagit sur l'anion dérivant d'un α chloroester pour donner le dérivé cyclopropanique cis qui est le diastéréoisomère le moins stable (15 à 17).



Pour cette réaction, NORMANT (18) a noté que la stéréochimie est liée à nature du solvant. Si dans le benzène l'isomère cis est très largement préférentiel, la présence d'HMPT dans le milieu favorise la formation du dérivé trans (tableau i).

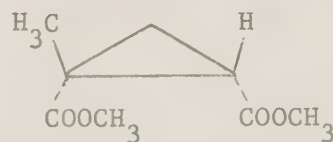
De plus on remarque en particulier que la taille des groupements R n'a pas comme dans d'autres cas une influence prépondérante.

En effet, dans le benzène, le fait de remplacer un groupement méthyle ($R = \text{CH}_3$) par un atome d'hydrogène ($R = \text{H}$) beaucoup moins encombrant, ne fait varier que de 10 à 15% la proportion d'isomère cis (représenté ci-dessous) et surtout, dans une direction opposée à celle que l'on pouvait prévoir en considérant la gêne stérique lorsqu'on passe de (A) à (B), (tableau 1 lignes A et B).



(A)

isomère cis = 93%



(B)

isomère cis = 83%

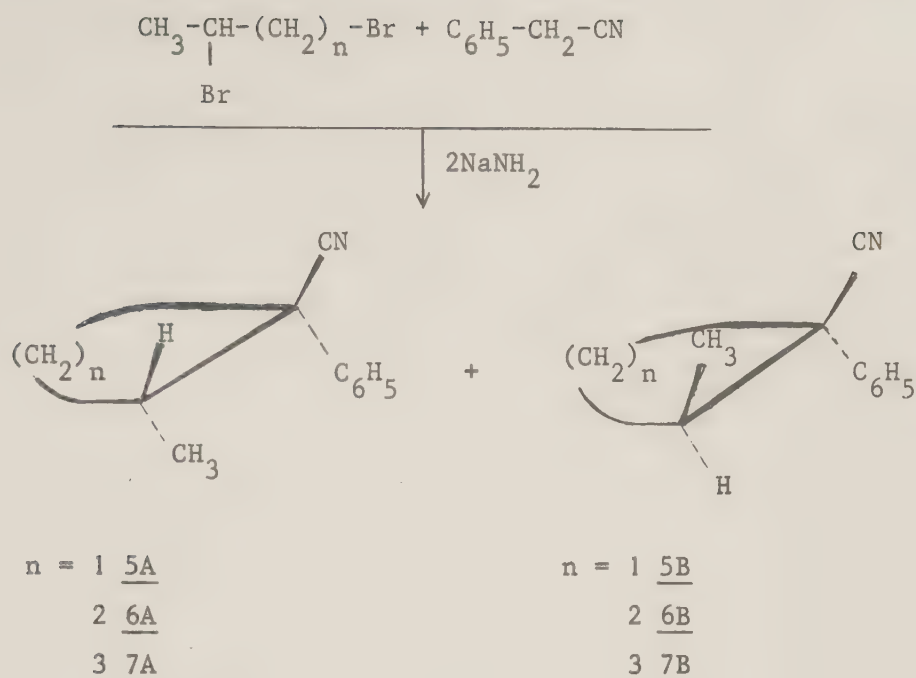
TABEAU 1. - Stéréochimie et rendement des dérivés cyclopropaniques obtenus lors de la condensation d' α chloroesters et d'esters α - β insaturés en présence d'hydrure de sodium.

		BENZENE			BENZENE (50)- HMPT (50)		
		Rdt	trans	cis	Rdt	trans	cis
A	$R = R' = CH_3$	71	7	93	60	64	26
B	$R = H \ R' = CH_3$	70	17	83	70	90	10
C	$R = R' = C_2H_5$	55	0	100	67	75	25
D	$R = H \ R' = C_6H_5$	43	0	100	65	56	21
E	$R = CH_3 \ R' = C_6H_5$	38	0	100	46	43	25

Il apparaît donc qu'en faisant varier différents paramètres (solvant, substrat, réactif), dans la conduite de la réaction, la stéréosélectivité peut être modifiée. Ceci constitue un indice à partir duquel il sera éventuellement possible d'élucider le phénomène de synpréférence des réactions $\alpha\alpha'$ diastéréogènes sur lesquelles de ce fait, il nous a paru intéressant, de nous pencher.

Ainsi, ayant eu l'occasion d'utiliser dans un objectif de synthèse l'action de dérivés dihalogénés sur le phénylacétonitrile, nous avons pensé qu'une telle réaction constituait un modèle intéressant pour l'étude des réactions $\alpha\alpha'$ diastéréogènes.

La première partie de ce travail est consacrée aux résultats des réactions notées ci-dessous et aux conditions expérimentales qui les favorisent ou les défavorisent. Une tentative d'interprétation pouvait également être développée.



(dérivés dibromés, $n = 1 : \underline{1}$; $n = 2 : \underline{2}$; $n = 3 : \underline{3}$).

A notre connaissance ce problème n'a jamais été abordé. Simple-
 ment en 1947 *TILFORD et Collaborateurs* (19) ont synthétisé les méthyl-2
 phényl-1 cyclopentanecarbonitrile 7 et les méthyl-2 phényl-1 cyclohexane-
 carbonitriles sans analyser ni identifier les diastéréoisomères formés.
 Ces auteurs se sont uniquement préoccupés des propriétés spasmodiques
 d'aminoesters dérivant des acides méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarboxy-
 liques et méthyl-2 phényl-1 cyclohexanecarboxyliques.

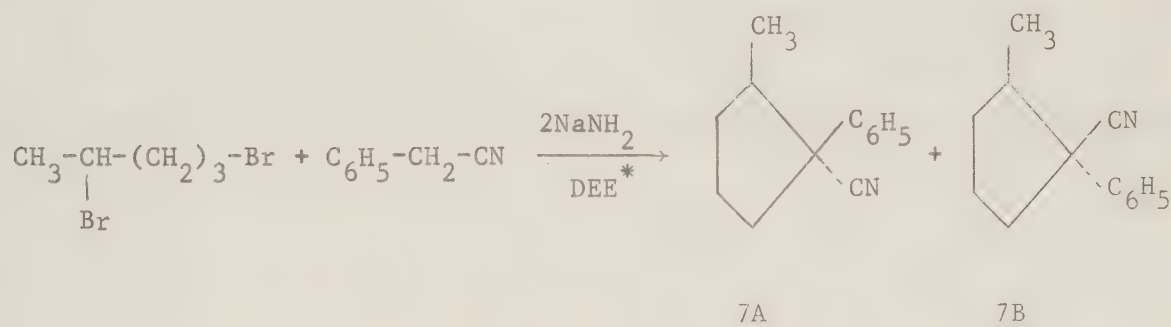
Il était donc intéressant de connaître très exactement le com-
 portement stéréochimique de cette réaction qui conduit à des produits
 thérapeutiques importants en fonction de différents paramètres, afin de
 pouvoir éventuellement orienter la synthèse soit vers la formation des
 composés cis méthyl - phényl (série A) soit vers celle des stéréoisomères
 trans méthyl - phényl (série B).

Une telle étude nous a permis d'une part de formuler un proces-
 sus mécanistique permettant d'interpréter la stéréosélectivité notée,
 d'autre part de montrer que pour une réaction donnée la synstéréosélecti-
 vité ne s'observe que dans certaines conditions étroitement liées à la
 nature du milieu et des réactifs.

A. - ETUDE DES DIVERS FACTEURS SUSCEPTIBLES D'INFLUENCER LA STEREOCHIMIE DE LA REACTION DE CONDENSATION DE DERIVES DIHALOGENES SUR LE PHENYL-ACETONITRILE

Nous examinerons, tout d'abord, le comportement stéréochimique, en fonction du milieu et des conditions expérimentales, du dibromo-1,4 pentane 3 dans sa condensation sur les sels métalliques dérivant du phénylacétonitrile.

La cyclisation du dibromo-1,4 pentane 3 sur le phénylacétonitrile en milieu diéthyloéther - amidure de sodium conduit aux deux nitriles diastéréoisomères 7A et 7B. Dans de telles conditions la réaction est stéréosélective, puisque la chromatographie en phase gazeuse (colonne SE30, 2 m, T° 150°) indique que l'isomère le plus abondant constitue les 96% du mélange.



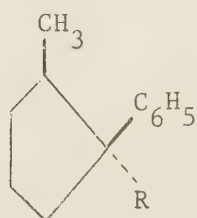
DEE* = diéthyloéther.

Afin de préciser lequel des deux diastéréoisomères (7A ou 7B) était formé en plus grande quantité, nous avons déterminé leur configuration qui n'avait fait l'objet d'aucune étude approfondie.

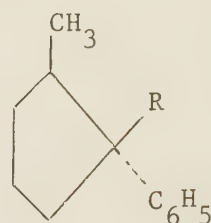
I. - STRUCTURE DES NITRILES 7A et 7B. -

Par convention 7A désigne le diastéréoisomère du méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarbonitrile obtenu de façon prépondérante dans le milieu amidure de sodium - éther diéthylique, le moins abondant est noté 7B.

TABLEAU 2. - Glissement chimique des protons du groupement méthyle dans les composés.



A (cis)



B (trans)

R	A (δ CH ₃)		B (δ CH ₃)	
CN	0,63 ppm	J = 7 Hz	1,05 ppm	J = 7 Hz
COOH	0,62 -	-	1,15 ppm	-
COC1	0,63 -	-		
COCH ₃	0,59 -	-	1,05 ppm	-
COC ₂ H ₅	0,59 -	-		
COC ₃ H ₇	0,59 -	-		
	0,90 - -			

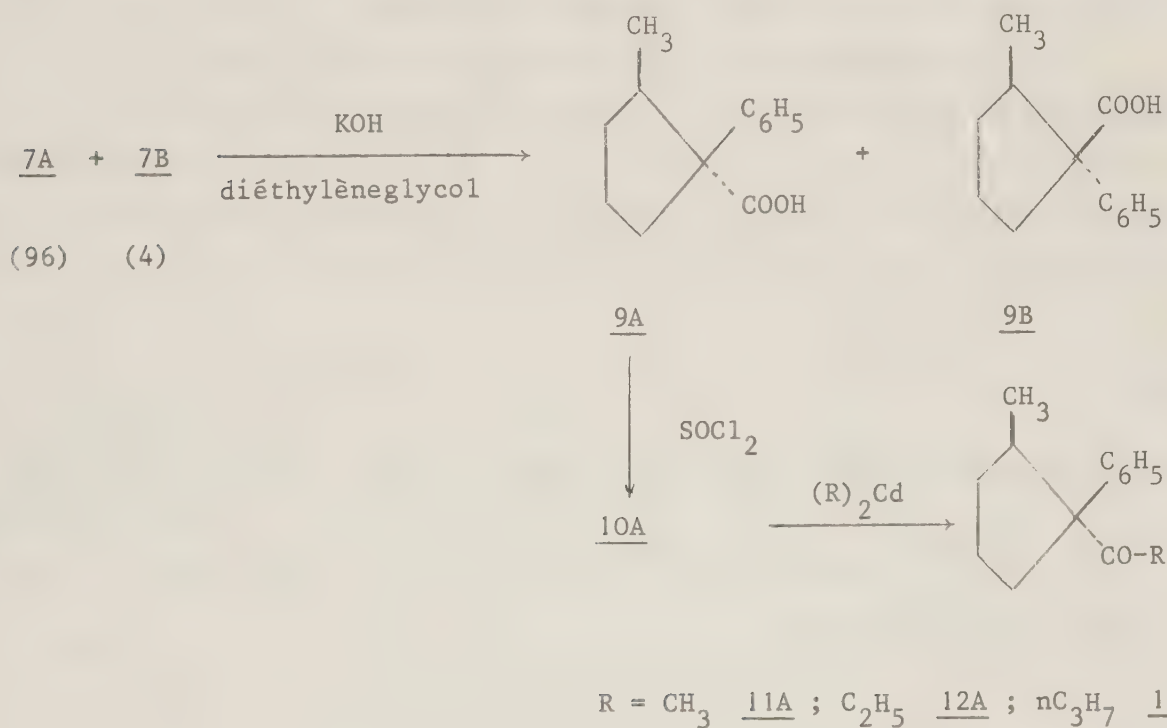
Nous avons reporté ci-dessus (tableau 2) les déplacements chimiques à 60 MHz du groupement méthyle dans les composés 7A et 7B. Dans le nitrile 7A, la position à des champs élevés du signal du méthyle est compatible avec une structure dans laquelle ce groupement et le phényle sont en cis l'un par rapport à l'autre. En effet, les courants de liaison du cycle aromatique amènent par rapport à 7B un déplacement du signal des protons du méthyle de 0,42 ppm vers les champs forts.

Cet écart observé entre les glissements chimiques des protons d'un méthyle en cis et en trans d'un aromatique est en bon accord avec les données de la littérature (0,5 ppm environ).

Cet effet d'anisotropie magnétique a été constaté à propos de cyclopropanes (21 à 24), de cyclopentanones, (25) d'imides (26) et d'époxydes substitués (27), et plus particulièrement à propos de composés voisins des nôtres comme le diméthyl-1,2 phényl-2 cyclopentanol (28).

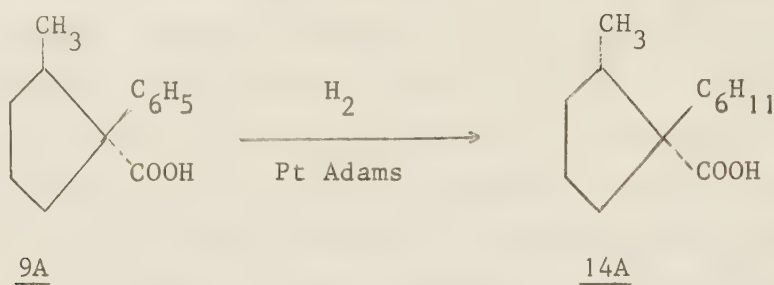
Comme nous le verrons plus loin (page 41), nous avons nous même notés à propos du diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentanecarbonitrile dans lequel un des méthyle est obligatoirement cis au phényle ($\delta = 0,60$ ppm) et l'autre trans ($\delta = 1,21$ ppm) un écart du même ordre (0,61 ppm) dans le glissement chimique des deux types de protons méthyliques.

L'hydrolyse alcaline du mélange des nitriles 7A et 7B conduit aux acides méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarboxyliques. Par recristallisation fractionnée il est possible d'obtenir 9A pur. A partir de ce composé nous avons pu synthétiser son chlorure puis les cétones 11A, 12A et 13A.



Le passage du nitrile 7A à l'acide puis aux cétones correspondantes A, ne modifie que très peu la position du signal du méthyle (tableau 2). Ceci confirme l'attribution précédemment faite : dans la série A le méthyle est cis au phényle, les substituants situés en trans ne peuvent avoir que peu d'effets sur le glissement des protons méthyliques.

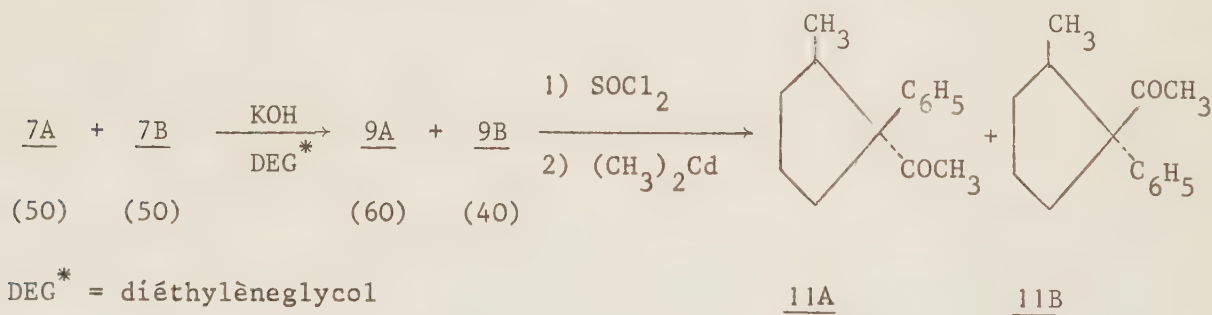
L'hydrogénation catalytique de 9A donne l'acide méthyl-2 cyclohexyl-1 cyclopentanecarboxylique 14A.



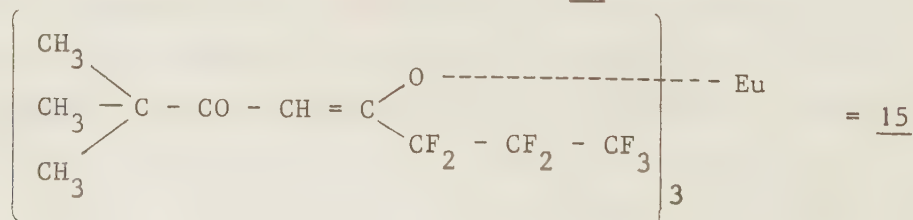
Dans ce cas l'anisotropie du noyau aromatique est supprimée et les protons du méthyle résonnent à 0,90 ppm (tableau 2). Ce résultat est logique compte tenu de la structure proposée pour 9A.

Afin d'apporter une preuve supplémentaire à la stéréochimie des nitriles isomères précédemment définie, nous avons étudié les variations du glissement chimique du proton tertiaire et du méthyle en 2 dans les cétones 11A et 11B en présence de sels d'euprium.

Le stéréoisomère 11B est obtenu à partir d'un mélange de nitriles 7A et 7B (50 - 50). Ce mélange hydrolysé par la potasse dans le diéthylèneglycol conduit aux acides 9A et 9B. L'action du diméthylcadmium sur leurs chlorures fournit les cétones stéréoisomères correspondantes dont l'entité 11B est isolée par chromatographie préparative sur plaque.



Le sel d'euprium que nous avons utilisé pour complexer ces cétones méthylées, est le dérivé d'euprium (III) de la diméthyl-2,2 heptafluoro-6, 6, 7, 7, 8, 8, 8 octanedione-3,5 15.



En R.M.N., la variation du glissement chimique d'un groupement tel que le méthyle en 2 dans 11 vers les champs faibles est, pour une concentration donnée en 15, fonction de la distance de ce groupement au complexe carbonyle - sel d'euprium (29 à 32).

Toutes choses étant égales par ailleurs, cette variation sera d'autant plus importante que le groupement considéré sera plus proche du complexe formé. Il est donc possible par cette méthode RMN, de distinguer deux isomères géométriques. La grandeur - ΔEu exprimée en ppm, représente, pour des conditions bien définies, la variation du déplacement chimique du groupement étudié et constitue une véritable caractéristique physique pour le produit considéré. - ΔEu est déterminée de la façon suivante :

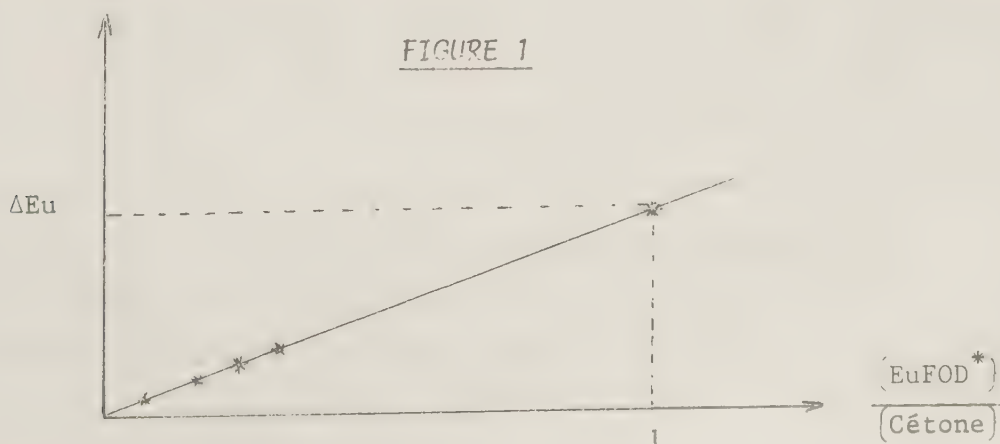
pour un isomère cétonique donné, de concentration connue dans un solvant approprié, on notera la valeur du déplacement chimique du proton ou de la substitution dont on veut déterminer la position par rapport au groupement fonctionnel de la molécule :

- d'une part, dans le deutérochloroforme pur par exemple.
- d'autre part, pour diverses concentrations en 15 dans ce même solvant.

A partir de ces données, plusieurs valeurs de la variation du glissement chimique du proton considéré sont déduites, ($\Delta = \delta \text{CDCl}_3 - \delta \text{EuFOD}^*$).

En portant sur un graphique (figure 1) chacun de ces résultats en fonction du rapport correspondant des concentrations en 15 et en cétone

$\left[\frac{(\text{EuFOD}^*)}{(\text{Cétone})} \right]$ on obtient pour une valeur de ce rapport égale à l'unité, la grandeur - ΔEu en ppm :- $\Delta Eu = \delta \text{CDCl}_3 - \delta \text{EuFOD}^*$ lorsque $\frac{(\text{EuFOD}^*)}{(\text{Cétone})} = 1$



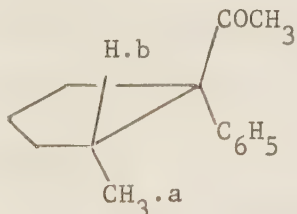
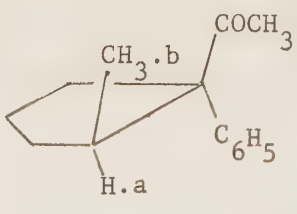
Nous avons ainsi calculé et reporté dans le tableau 3 les valeurs de $-\Delta\text{Eu}$ pour le méthyle en 2 et le proton tertiaire des cétones isomères 11A et 11B.

La valeur de $-\Delta\text{Eu}$ pour le méthyle en 2 de 11B est supérieure de 4,3 ppm à celle notée pour ce groupement dans 11A (tableau 3). Il est donc clair que le méthyle porté par le cycle est plus près du complexe CO-15 dans le composé 11B (structure cis méthyl - carbonyle) que dans 11A (structure trans méthyl - carbonyle).

Cette interprétation est confirmée par la comparaison des valeurs de $-\Delta\text{Eu}$ pour les protons tertiaires (tableau 3).

TABLEAU 3. - Variation du glissement chimique induit par 15 sur les différents substituants des cétones 11A et 11B

$$(\Delta\text{Eu} = \delta\text{CDCl}_3 - \delta\text{EuFOD}^* \text{ lorsque } n = \frac{(\text{EuFOD}^*)}{(\text{Cétone})} = 1).$$

	$-\Delta\text{Eu CH}_3.a$ ppm	$-\Delta\text{Eu CH}_3.b$ ppm	$-\Delta\text{Eu H .a}$ ppm	$-\Delta\text{Eu H .b}$ ppm
 <u>11A</u>	4,7			13,2
 <u>11B</u>		9,0	10	

Cette méthode appliquée aux cétones isomères dérivant des nitriles 7A et 7B renforce les conclusions précédentes concernant la structure de ces derniers, à savoir que l'isomère 7A possède la géométrie cis " méthyl - phényl " alors que 7B est l'isomère trans.

Ainsi, l'obtention préférentielle du méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarbonitrile 7A lors de la cyclisation du dibromo-1,4 pentane 3 sur le phénylacétonitrile, en milieu amidure de sodium - diéthyléther, rejoint les observations de SCHLOSSER à propos d'autres composés, mais reste assez surprenante. En effet, c'est le nitrile 7B dans lequel le groupement méthyle est cis au CN qui devrait être préférentiellement obtenu. Dans ce composé les interactions non liantes sont plus faibles que dans 7A. Le problème de la "synpréférence" est ainsi posé.

II. - FACTEURS POUVANT INFLUENCER LA STEREOCHIMIE DE LA CYCLISATION DU DIBROMO-1,4 PENTANE SUR LE PHENYLACETONITRILE. -

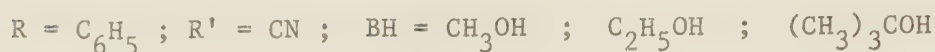
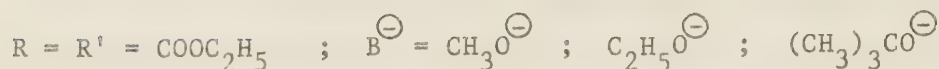
Nous allons examiner successivement l'influence du solvant, de l'agent basique et de la température, sur la stéréosélectivité de la cyclisation. Nous essayerons ensuite de proposer un mécanisme qui pourrait rendre compte de nos observations.

1. - Influence du solvant. -

On sait que le solvant conditionne bien souvent le mécanisme réactionnel en exerçant une influence importante sur la conformation de la molécule au moment de la réaction (34 et 35). Nous avons envisagé plusieurs types de solvants de polarité différente. Les quantités relatives d'isomères 7A et 7B ont été déterminées par C.P.V après nous être assurés que des mélanges de composition connue ne subissaient, dans les conditions utilisées (colonne CARBOWAX 20 M de 2 mètres à 175°, gaz vecteur azote), aucune modification. Les résultats sont reportés sur le tableau 4.

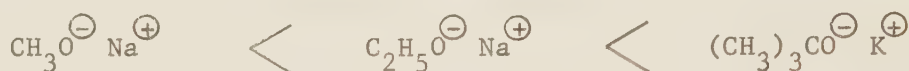
Pour l'instant nous ne nous occupons que des colonnes correspondant aux quantités de 7A et de 7B ainsi qu'au rapport 7A/7B. Parmi les milieux protiques utilisés : $\text{CH}_3\text{OH} - \text{CH}_3\text{ONa}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} - \text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$, $(\text{CH}_3)_3\text{-COH} - (\text{CH}_3)_3\text{COK}$, seul ce dernier a permis la cyclisation (tableau 4).

De tels milieux ne sont pas favorables à la réalisation de la réaction (36). En effet, l'action de ces bases sur les dérivés contenant des hydrogènes labiles, conduits, dans une réaction équilibrée, comme le signalent COPE et Coll. (36) à propos d'esters maloniques et MAKOSZA (37) lors de l'alkylation du phénylacétonitrile, aux monoanions correspondants et aux acides conjugués des bases utilisées.



L'acide conjugué BH qui dans ce cas précis n'est autre que le solvant, se trouve dans le milieu à concentration très importante et tend de ce fait à déplacer l'équilibre vers la gauche.

De plus la force relative des bases utilisées augmente selon la séquence suivante :



Parallèlement la force des acides conjugués diminue lorsqu'on passe du méthanol à l'éthanol et au tertibutanol.

Ceci permet d'interpréter l'échec constaté en présence de méthanolate et d'éthanolate de sodium, et le fait qu'avec le tertibutylate de potassium en milieu alcool tertibutylique, la réaction ait lieu.

Par ailleurs on remarque dans le tableau 4 que dans les solvants aprotiques à faible constante diélectrique comme le toluène, le benzène, le THF, l'éther éthylique et le DME, la réaction conduit essentiellement à l'isomère stériquement défavorisé 7A. Seul l'hexane semble avoir un comportement particulier.

Dans les solvants aprotiques à forte constante diélectrique (DMF, DMSO, HMPT), la cyclisation conduit à des quantités sensiblement égales de 7A et de 7B.

Nous avons vérifié que dans toutes ces cyclisations, il n'y avait pas d'équilibration baso-catalysée entre les isomères. Des mélanges de nitriles 7A et 7B (90 - 10) et (45 - 41) ont été respectivement remis en réaction durant 24 heures dans les suspensions HMPT - NaNH_2 et toluène- NaNH_2 . La composition des mélanges n'est pas modifiée par un tel traitement.

TABEAU 4. - Influence du solvant sur la cyclisation du dibromo-1,4 pentane 3 sur le phénylacétonitrile (les réactions ont été décomposées après 24 heures de contact. Rendement global voisin de 60%).

Solvants	Bases	t°	% <u>7A</u>	% <u>7B</u>	% <u>16</u>	% <u>12</u>	<u>7A/7B</u>
CH ₃ OH	CH ₃ ONa	60	0	0	0	0	0
C ₂ H ₅ OH	C ₂ H ₅ ONa	60	0	0	0	0	0
DEG*	NaNH ₂	60	0	0	0	0	0
tBuOH	tBuOK	60	89	11	traces	0	8
C ₆ H ₆	NaNH ₂	60	90	10	traces	0	9
CH ₃ C ₆ H ₅	NaNH ₂	60	90	10	traces	0	9
THF	NaNH ₂	60	79	21	traces	0	3,7
DEE*	NaNH ₂	35	96	4	traces	0	24
DME*	NaNH ₂	60	80	20	traces	0	4
Hexane	NaNH ₂	60	60	28	12	0	2,1
DMF	NaNH ₂	60	44	40	0	16	1
DMSO	NaNH ₂	60	43	44	0	13	1
HMPT	NaNH ₂	60	45	41	0	14	1,1

DEG* = diéthylèneglycol ; DEE* = diéthyléther ; DME* = diméthoxyéthane.

2. - Influence de la base, du temps de contact et de la température. -

Les résultats sont reportés dans le tableau 5. Ici encore nous n'examinerons que les colonnes reportant les quantités de 7A et de 7B formées.

TABLEAU 5. - Cyclisation du dibromo-1,4 pentane 3 sur le phénylacétonitrile dans différents milieux et différentes conditions.

(Dans le mélange brut de la réaction, le composé 16 n'apparaît pas ou peu (traces)).

Solvants	Bases	t°	temps	% <u>7A</u>	% <u>7B</u>	% <u>17</u>	<u>7A/7B</u>
tBuOH	tBuONa	83	24H	89	11	0	8
tBuOH	tBuOK	83	24H	89	11	0	8
C ₆ H ₆	NaNH ₂	80	24H	92	8	0	11,5
C ₆ H ₆	HNa	80	24H	91	9	0	10
CH ₃ C ₆ H ₆	NaNH ₂	-35	24H	92	8	0	11,5
CH ₃ C ₆ H ₅	NaNH ₂	110	5mn	91	9	0	10
CH ₃ C ₆ H ₅	NaNH ₂	110	5H	91	9	0	10
CH ₃ C ₆ H ₅	HNa	110	24H	92	8	0	11,5
DEE	HNa	37	24H	96	4	0	24
DME	HNa	80	24H	80	20	0	4
THF	HNa	65	24H	80	20	0	4
HMPT	NaNH ₂	25	20H	49	51	traces	1
HMPT	NaNH ₂	150	24H	42	43	15	1
HMPT	HNa	150	24H	51	49	traces	1
DMF	NaNH ₂	-45	24H	52	48	traces	1
DMF	NaNH ₂	150	24H	38	38	24	1
DMF	HNa	150	24H	51	49	traces	1
DMSO	NaNH ₂	110	24H	45,5	45	9,5	1
DMSO	NaNH ₂	110	1H	44	46	10	0,9
DMSO	NaOH-H ₂ O	25	1H	51	49	traces	1
DMSO	KOH-H ₂ O	25	1H	51	49	traces	1
C ₆ H ₆	HLi	80	24H	91	9	0	10
CH ₃ C ₆ H ₅	HLi	110	24H	90	10	0	9
THF	HLi	65	24H	80	20	0	4
HMPT	HLi	150	24H	47	41	12	1,1
DMF	HLi	150	24H	49	30	21	1,6

Dans un solvant donné, l'agent basique n'a pratiquement aucune influence sur la stéréochimie, comme le montre la comparaison, des résultats notés à propos des cyclisations effectuées en présence d'amidure ou d'hydruure de sodium, de tertibutylate de sodium ou de potassium, de soude, de potasse ou d'hydruure de lithium. Il ressort de ces données, que le cation n'a pas d'influence significative sur le rapport cis/trans.

Il en est de même du temps de réaction, par exemple avec le toluène (tableau 5 lignes 6 et 7). Que la réaction soit décomposée au bout de 5 minutes ou de 5 heures, le rapport $\frac{7A}{7B}$ est identique, seul le rendement global diminue et passe de 60% à environ 30%.

L'influence de la température a été plus particulièrement étudiée avec le toluène et le DMF qui permettent de réaliser des écarts importants. Avec le toluène de faible constante diélectrique ($\epsilon = 2,7$ à 25°C) une variation de la température n'altère pratiquement pas la stéréochimie. De la même manière dans le DMF, ($\epsilon = 38$ à 25°C) le rapport des isomères reste sensiblement constant que l'on opère à 150°C ou à -45°C .

Notons ici l'intérêt tout particulier de l'utilisation dans le DMSO, de la soude et de la potasse aqueuse (KOH ou NaOH - H_2O) (50/50) en tant qu'agent basique (tableau 5) (38). En effet, les réactions d'alkylation du phénylacétonitrile ou des composés apparentés sont habituellement réalisées en présence d'agents basiques forts, dans des milieux rigoureusement anhydre avec toutes les difficultés que cela implique pour certains solvants (36). Plusieurs auteurs se sont penchés sur la possibilité de réaliser ces condensations en solution aqueuse à l'aide de réactifs beaucoup plus accessibles, tout en améliorant les rendements obtenus par les voies classiques.

C'est ainsi que JAROUSSE (39) fixe à froid, le chlorure de benzyle ou le chlorure d'éthyle sur le phénylacétonitrile en présence de soude aqueuse à 50% et de triméthylamine ou de chlorure de triéthylbenzylammonium. Si ce catalyseur est absent, la condensation ne s'effectue pas.

MAKOSZA *et Coll.* (40) ont réalisé à leur tour de nombreuses alkylations de ce type avec la soude aqueuse, mais la présence d'un catalyseur (FeCl_3) est toujours nécessaire.

Plus récemment se libérant des contraintes d'un catalyseur, TARANKO *et* PERRY (38) ont réussi à condenser plusieurs halogénures d'alkyle sur le phénylacétonitrile en utilisant la soude aqueuse à froid dans

le DMSO comme solvant. A côté d'une très bonne stéréosélectivité, les rendements obtenus sont excellents.

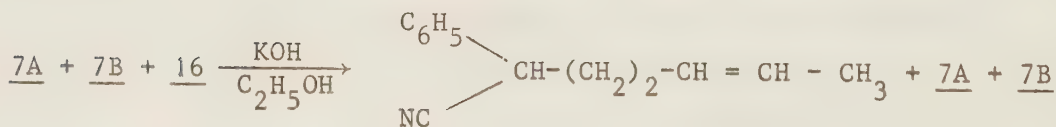
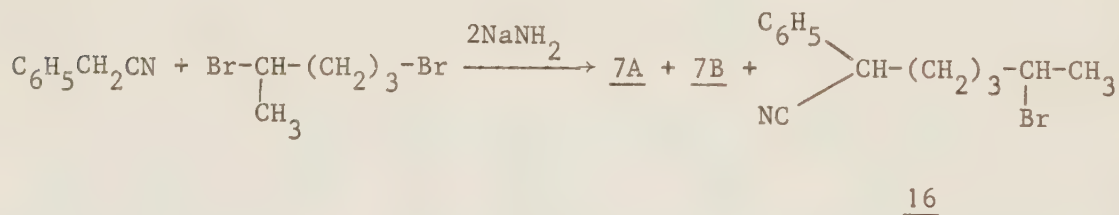
En ce qui nous concerne, comparativement à la cyclisation réalisée dans le DMSO anhydre en présence d'amidure de sodium, la soude ou la potasse aqueuse en milieu DMSO nous permettent d'obtenir de bien meilleurs rendements par simple agitation du mélange réactionnel à 25°C, pendant 1 heure. (Cf. partie expérimentale).

Ces premiers résultats nous permettent de mettre en évidence le rôle du solvant qui conditionne à lui seul la stéréochimie. Ils montrent en outre, que ni la base utilisée, ni le cation associé au carbanion n'influencent profondément la réaction. Enfin la température à laquelle la cyclisation a lieu a peu d'importance.

Afin de mieux saisir les facteurs qui pourraient nous amener à préciser le mécanisme de la réaction, nous avons étudié systématiquement les produits secondaires formés.

III. - PRODUITS SECONDAIRES FORMES AU COURS DE LA CYCLISATION. -

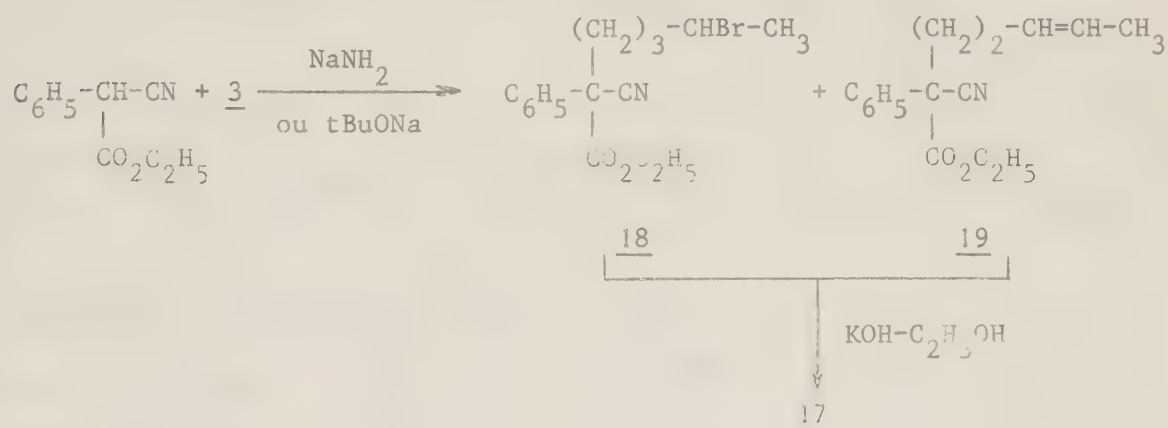
L'étude en CPV des mélanges obtenus avec les solvants à faible constante diélectrique (benzène, toluène, THF, DEE, DME et tBuOH) a permis de préciser qu'en plus de 7A et de 7B se formait en très faible quantité un produit secondaire 16 résultant d'une monoalkylation du phénylacétonitrile.



La structure de ce composé a pu être établie en traitant les mélanges réactionnels par la potasse alcoolique à chaud. La déshalogénéation de 16 produit une oléfine 17 dont le temps de rétention en CPV (colonnes SE 30 2 m à 150° et Carbowax 20 M 2 m à 175° gaz vecteur azote) est identique à celui d'un échantillon authentique de 17. Nous reviendrons par la suite sur la synthèse de ce composé.

Dans les solvants à forte constante diélectrique (HMPT, DMF et DMSO), il ne se forme que de l'alcène 17 en quantités parfois importantes (tableaux 4 et 5). L'élévation de température et l'emploi d'amidure de sodium favorisent l'obtention de 17 qui n'est présent qu'à l'état de traces, même à haute température avec l'hydrure de sodium (tableaux 4 et 5). La base a donc une influence sur le rendement de la réaction.

La synthèse du phényl-2 heptène-5 nitrile 17 a été effectuée à partir du phénylacétonitrile dont l'une des positions d'alkylation a été bloquée par le carbonate d'éthyle (41). L'action du dibromo-1,4 pentane 3 sur ce produit a été réalisée dans différents solvants.



Avec le toluène et l'alcool tertibutylique seul le dérivé monobromé 18 est isolé. Dans le DMF 19 et 17 sont formés en quantités égales, lorsque l'HMPT est utilisé seul l'oléfine 17 est obtenue.

Le dibromo-1,4 pentane 3 réagit toujours sur l'anion dérivant du cyanophénylacétate d'éthyle par le groupement $-\text{CH}_2\text{Br}$ jamais par l'autre extrémité de la chaîne. Ceci est d'ailleurs conforme au fait que le carbanion formé à partir du phénylacétonitrile bloqué est très encombré et plus réactif (37 et 42).

Nous avons d'ailleurs vérifié sur des anions encombrés du même type que la réactivité d'un halogénure primaire était plus importante que celle d'un dérivé halogéné secondaire.

En effet, nous avons alkylé compétitivement l'éthyl-2 phénylacétonitrile, puis l'isopropyl-2 phénylacétonitrile et même le cyanophénylacétate d'éthyle, par le bromure d'éthyle et le bromure d'isopropyle, en milieu amidure de sodium toluène ou en présence d'HMPT - amidure de sodium. Dans tous les cas, la fixation du groupement éthyle est plus importante que celle de la substitution isopropyle (tableau 6).

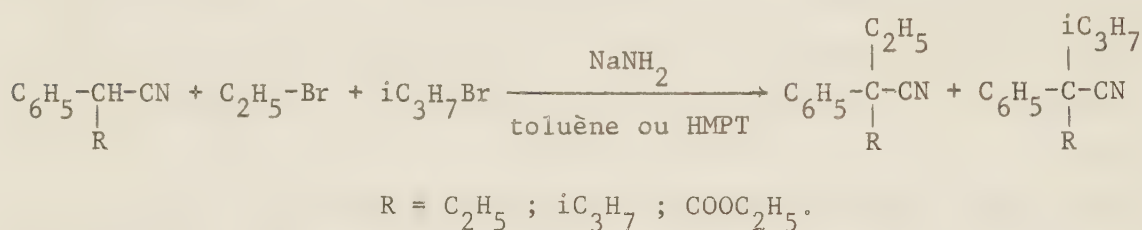


TABLEAU 6. - Alkylation compétitive par les bromures d'éthyle et d'isopropyle en présence d'amidure de sodium et de toluène ou d'HMPT à 110°, de dérivés substitués en 2 du phénylacétonitrile. (Tous les réactifs sont pris en quantités équimoléculaires).

$\text{C}_6\text{H}_5 - \underset{\text{R}}{\text{CH}} - \text{CN}$	Solvant utilisé	$\text{C}_6\text{H}_5 - \underset{\text{R}}{\overset{\text{R}'}{\text{C}}} - \text{CN}$	
		$\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$	$\text{R}' = \text{iC}_3\text{H}_7$
$\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$	toluène	85	15
	HMPT	72	28
$\text{R} = \text{iC}_3\text{H}_7$	toluène	75	25
	HMPT	100	25
$\text{R} = \text{COOC}_2\text{H}_5$	HMPT	80	20

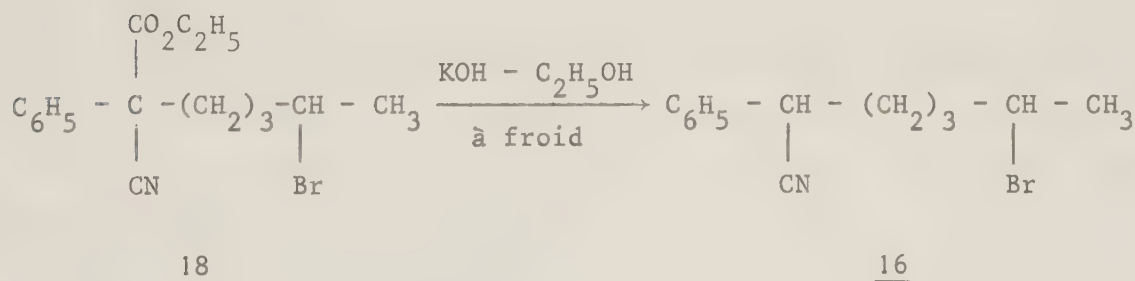
Ce tableau ne rend compte que de la réactivité de l'halogénure primaire par rapport au secondaire vis-à-vis d'un même substrat et non de leur réactivité sur un substrat par rapport à l'autre. En effet, il est bien évident que le pourcentage global d'alkylation est bien meilleur sur l'éthyl-2 phénylacétonitrile moins encombré que sur l'isopropyl-2 phénylacétonitrile.

IV. - NATURE DE L'INTERMEDIAIRE REACTIONNEL. -

La présence de 16 et de 17 dans les milieux réactionnels permet d'émettre l'hypothèse suivante : l'addition de 3 sur le phénylacétonitrile conduit à 16. Ce dernier se cyclise pour donner selon les propriétés ionisantes du milieu des proportions différentes de 7A et de 7B à côté de 17. Un mécanisme en deux étapes du même type a déjà été observé par CHRISTOL, MOUSSERON et Melle PLENAT à propos de la synthèse de spirocétones réalisée par dialkylation de cyclanones (74).

L'alkylation du phénylacétonitrile a été très étudiée (36, 37, 42). Pour interpréter le pourcentage élevé de produit dialkylé les auteurs ont envisagé une série d'équilibres dans lesquels il y aurait formation du dérivé monoalkylé. La monoalkylation conduirait à la création d'un carbanion plus réactif qui au cours d'une réaction SN_2 , donnerait le produit dialkylé (36).

Nous avons vérifié la validité d'un mécanisme en deux étapes. 16 a été synthétisé avec un excellent rendement par décarboxylation à froid de 18 en milieu potasse-éthanol.



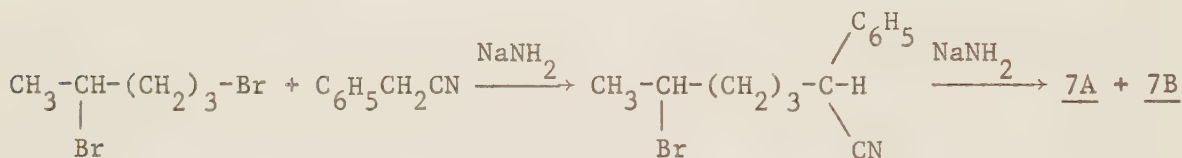
Le phényl-2 bromo-5 heptanenitrile 16 a été traité par l'amidure de sodium dans le toluène, le DMF et l'HMPT. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 7. Les rapports 7A/7B sont identiques aux erreurs expérimentales près à ceux notés lors de l'action de 3 sur le phénylacétonitrile dans ces trois mêmes solvants (Comparer tableaux 4 et 7).

TABLEAU 7. - Cyclisation de 16 dans différents solvants en présence d'amidure de sodium. Temps de contact 24 heures.

Solvant	t°	% <u>7A</u>	% <u>7B</u>	% <u>16</u>	% <u>17</u>	<u>7A/7B</u>
Toluène	110	90	10	traces	0	9
DMF	150	40	40	0	20	1
HMPT	150	45	43	0	12	1

Ces résultats nous conduisent donc à admettre que la réaction s'effectue en deux étapes. Tout d'abord addition du dibromo-1,4 pentane, puis au cours d'une réaction SN_1 ou SN_2 , cyclisation.

Ce serait au cours de cette dernière étape que se formeraient les isomères cis ou trans, comme nous le représentons sur le schéma suivant :



Nous n'avons pas effectué d'études cinétiques précises de ces réactions, nous avons simplement vérifié (dans le DMSO et le toluène) que l'étape déterminant la vitesse est celle au cours de laquelle a lieu la cyclisation (étape 2). C'est également l'étape diastéréogène, comme le montrent des résultats similaires notés par *KNIPE et STIRLING* (43) lors de l'étude cinétique de formation de cycle à partir d'esters - halo-génoalkylmaloniques en milieu basique.

L'ensemble de ces résultats n'ont été acquis qu'en utilisant le phénylacétonitrile et le dibromo-1,4 pentane. Nous avons pensé étendre ces observations en utilisant un autre dérivé dihalogéné.

Pour cela nous avons entrepris l'étude stéréochimique de la condensation du dibromo-1,4 hexane sur le phénylacétonitrile dans les conditions de température, de solvant et de réactif basique précédemment utilisées.

V. - ETUDE STEREOCHIMIQUE DE LA CONDENSATION DU DIBROMO-1,4 HEXANE SUR

 LE PHENYLACETONITRILE DANS DIFFERENTES CONDITIONS. -

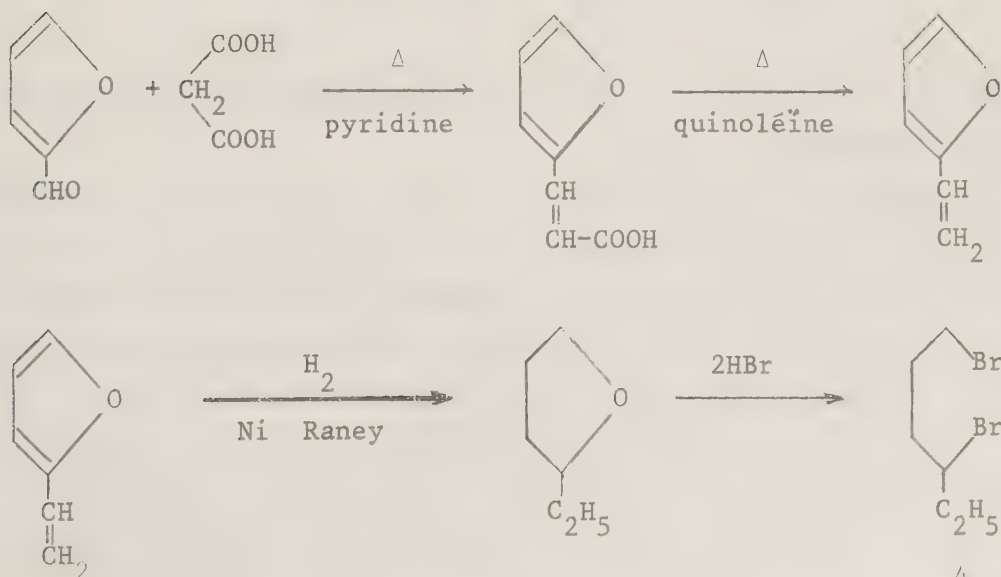
Parmi les facteurs pouvant modifier la stéréosélectivité de la cyclisation du dibromo-1,4 pentane sur le phénylacétonitrile, nous avons montré jusqu'ici que seul, en fait, le solvant a une influence notable.

Il était important de préciser si le fait d'utiliser un dérivé dihalogéné différent par la taille du groupement alkyle en 2, modifierait profondément les observations faites ou si ceci, au contraire, n'avait encore aucune influence.

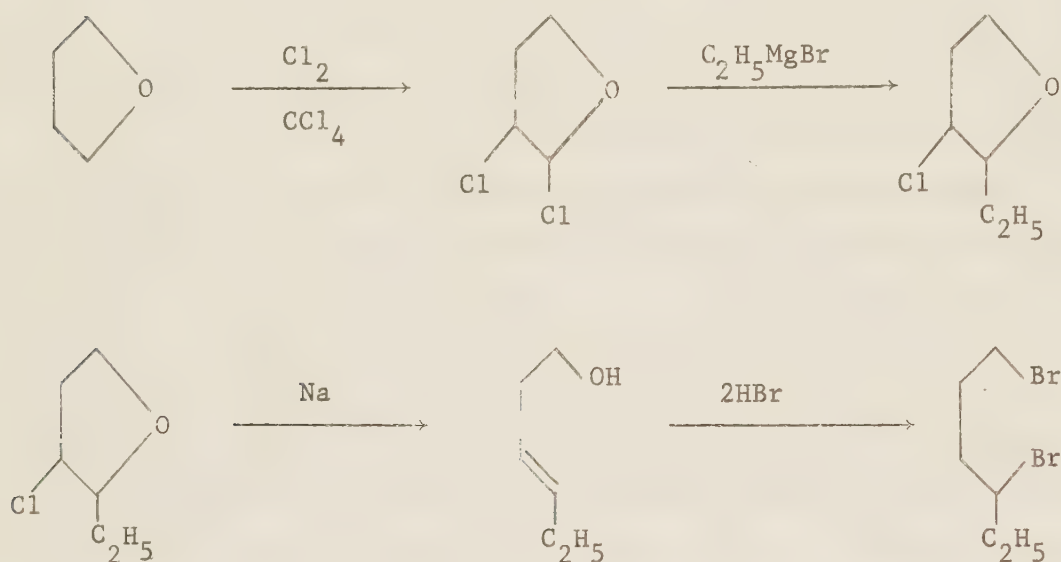
1. - Synthèse du dibromo-1,4 hexane . -

Nous avons tout d'abord synthétisé le dibromo-1,4 hexane. Deux voies différentes nous ont permis d'isoler ce composé.

La première, consiste, tout d'abord, à condenser l'acide malonique sur le furfural en milieu pyridine (44), afin d'obtenir avec un bon rendement, l'acide furylacrylique. Cet acide est ensuite décarboxylé en présence de quinoléïne et de sulfate de cuivre anhydre, on isole le furyléthylène (45). Dans la phase finale décrite par PAUL (46), ce composé est hydrogéné catalytiquement, en éthyl-2 tétrahydrofuranne qui, traité par l'acide bromhydrique à chaud, donne avec un rendement très moyen, (40%) le dibromo-1,4 hexane.



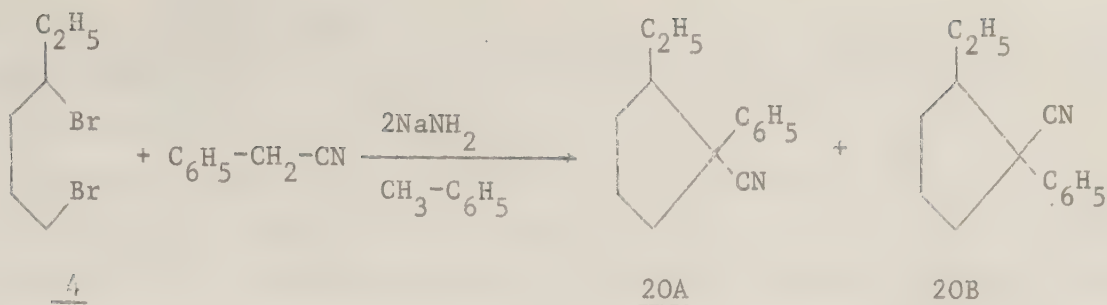
A cette méthode nous avons préféré pour des questions de rendement global, celle décrite par NORMANT (47) d'une part et CROMBIE et HARPER (48) d'autre part. La matière première est le tétrahydrofurane qui chloré à une température inférieure à 35°C, dans le tétrachlorure de carbone, donne le dichloro-2,3 tétrahydrofurane. Traité par le bromure d'éthylmagnésium, ce composé conduit à l'éthyl-2 chloro-3 tétrahydrofurane avec un bon rendement (85%). La déshydrohalogénéation et l'ouverture au sodium du cycle furannique mène au n-hexène-3-ol-1, qui en présence d'acide bromhydrique donne le dibromo-1,4 hexane dans de bien meilleures conditions.



Il est à noter que ce mode opératoire ne conduit à aucun résultat pour préparer les homologues supérieurs tels que le dibromo-1,4 méthyl-5 hexane ou le dibromo-1,4 diméthyl-5,5 hexane.

2. - Cyclisation du dibromo-1,4 hexane sur le phénylacétonitrile dans différents solvants. -

L'analyse chromatographique en phase vapeur (colonnes XE 60 et SE 30, 2 m, T = 170°C) du mélange brut résultant de la condensation du dibromo-1,4 hexane à sur le phénylacétonitrile en présence d'amidure de sodium en milieu toluène, révèle la présence des deux stéréoisomères attendus.

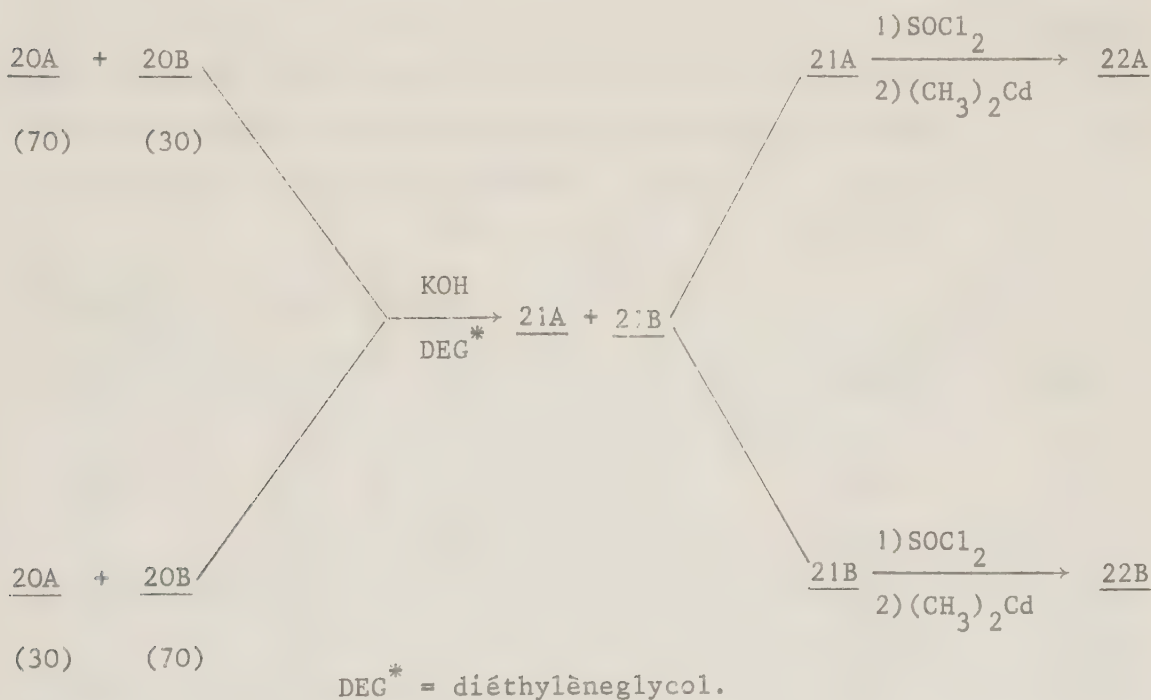


La structure des nitriles qui n'étaient pas connus a été précisée en utilisant des techniques similaires à celles vues précédemment pour les méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarbonitriles cis et trans.

Pour ceci, nous avons transformé un mélange de 20A, et 20B, dans le rapport 70% et 30% en acides. La recristallisation de ces derniers dans l'éther - éther de pétrole, permet d'obtenir l'acide 21A pur.

De façon analogue, à partir du mélange formé de 30% de 20A et 70% de 20B (9ème ligne, tableau 8) on isole uniquement l'acide 21B.

A partir de chacun des diastéréoisomères on forme la cétone méthylée par action du diméthylcadmium sur le chlorure d'acide.



La configuration de 22A et 22B a pu être établie à partir des complexes formés entre la cétone et le sel d'euporium (EuFOD*). On constate qu'en présence de ce sel, - ΔEu (définie page 13) pour le groupement méthyle de la substitution éthyle en 2 dans 22A, est de 2,9 ppm, tandis

que celle relative au même groupement pour l'isomère 22B est de 6,2 ppm. Cette dernière valeur étant largement supérieure à la précédente permet de préciser que la structure de 22B est telle que le groupement éthyle est plus proche du complexe - CO - EuFOD* qu'il ne l'est dans une structure telle que 22A. De plus, le proton tertiaire masqué sur le spectre initial dans le deutérochloroforme, se déplace beaucoup plus nettement vers les champs faibles dans l'isomère 22A que dans 22B, pour des concentrations identiques en sel d'euprium.

En d'autres termes dans 22B la substitution éthyle est cis au groupement acétyle et inversement dans 22A. D'où les structures des nitriles stéréoisomères 20A et 20B.

De plus il faut remarquer que les temps de rétention en CPV (colonnes SE 30 et XE 60, 2 m, T = 170°C gaz vecteur azote) entre les méthyl-2 et éthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarbonitrilescis et trans sont similaires.

La géométrie de 20A et 20B étant précisée nous avons abordé l'étude de la cyclisation du dibromo-1,4 hexane sur le phénylacétonitrile dans différents solvants. (Les résultats sont reportés dans le tableau 8).

TABLEAU 8. - Influence du solvant sur la cyclisation du dibromo-1,4 hexane 4 sur le phénylacétonitrile. (Les réactions ont été décomposées au bout de 24 H, rendement global pour le benzène, le toluène, l'hexane, de l'ordre de 30%, voisin de 60% pour les autres solvants).

Solvant	Base	t°	% <u>20A</u>	% <u>20B</u>	<u>20A/20B</u>
tBuOH	tBuONa	80	64	36	1,8
tBuOH	tBuOK	80	66	34	1,9
C ₆ H ₆	NaNH ₂	80	70	30	2,3
CH ₃ C ₆ H ₅	NaNH ₂	80	65	35	1,8
THF	NaNH ₂	65	48	52	0,9
DME	NaNH ₂	80	44	56	0,8
Hexane	NaNH ₂	65	44	56	0,8
DMF	NaNH ₂	80	37	63	0,6
DMSO	NaNH ₂	80	30	70	0,4
DMSO	NaOH-H ₂ O	25	35	65	0,5
DMSO	KOH-H ₂ O	25	35	65	0,5
HMPT	NaNH ₂	80	32	68	0,5

On note en particulier que, là encore, la température, l'agent basique et le temps de contact n'ont pas d'influence nettement marquée sur le rapport des diastéréoisomères, seul le solvant intervient.

Une remarque cependant peut-être faite. Il apparaît que le pourcentage relatif des isomères 20A et 20B, en fonction du solvant utilisé passe de 70% - 30%, dans le benzène à 30% - 70% dans l'HMPT.

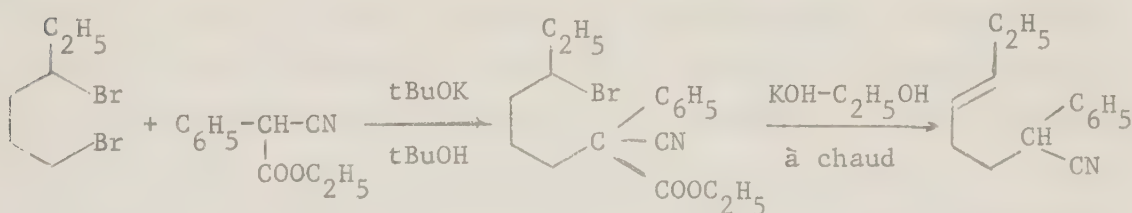
Or nous avons noté à propos de la cyclisation du dibromo-1,4 pentane sur le phénylacétonitrile, que la proportion des nitriles 7A et 7B passait de 90% - 10% à 50% - 50% dans les mêmes solvants.

Autrement dit, pour les deux dérivés dibromés condensés sur le phénylacétonitrile, un résultat similaire est noté dans le benzène solvant non dissociant où l'on assiste à une synpréférence.

Par contre, dans l'HMPT s'il est logique d'assister à la formation majoritaire de 20B qui est l'isomère trans, éthyl - phényl étant admis qu'au groupement éthyle est plus volumineux qu'un méthyle, nous n'avons pas pu pour l'instant expliquer l'absence de stéréosélectivité lorsqu'on cyclise, dans les mêmes conditions, le dibromo-1,4 pentane sur le phénylacétonitrile.

Dans les spectres de R.M.N. des mélanges de nitriles 20A et 20B, on note encore ici la présence de protons oléfiniques dûs au produit de monocondensation.

Nous avons préparé le phényl-2 octène-5 nitrile en utilisant le mode opératoire déjà développé lors de la synthèse de 17. Nous en rappelons le processus ci-dessous :



Cette monocondensation qui conduit au phényl-2 octène-5 nitrile, permet son identification dans les produits de cyclisation.

Ici encore on peut préciser que la réaction de cyclisation a lieu en deux étapes, comme dans le cas de la condensation du dibromo-1,4 pentane sur le phénylacétonitrile.

En conclusion, nous pouvons dire que la stéréosélectivité des deux réactions $\alpha\alpha'$ diastéréogènes varie en fonction du solvant. Le sens de variation est le même dans les deux cas, mais l'effet est beaucoup plus important lors de la condensation du dibromo-1,4, hexane sur le phénylacétonitrile.

B. - ESSAI D'INTERPRETATION DES RESULTATS NOTES DANS LA REACTION DE CONDENSATION DE DERIVES DIHALOGENES SUR LE PHENYLACETONITRILE

=====

Les résultats notés à propos des réactions de condensation du dibromo-1,4 pentane et du dibromo-1,4 hexane sur le phénylacétonitrile mettent en évidence deux faits :

- d'une part, la stéréochimie est étroitement liée à la nature du solvant utilisé,

- d'autre part, la réaction s'effectue en deux étapes. La première étape consiste en une monocondensation qui doit conduire à un carbanion du type suivant :



23

Au cours de la seconde étape, déterminante pour la stéréochimie, celui-ci se cyclise en donnant préférentiellement selon le milieu l'un ou l'autre des isomères possibles.

Le rôle important du solvant dans ces réactions, laisse supposer que la nature de la paire d'ions 23 doit être responsable de la stéréosélectivité cinétique observée. Nous ferons l'hypothèse que l'état de transition ressemble précisément à la structure de cet anion.

Dans les milieux que nous utilisons, trois types principaux de paire d'ions peuvent exister. La paire d'ions intime, la paire d'ions dans laquelle cation et anion sont séparés par un certain nombre de molécules de solvant. Enfin des systèmes dans lesquels le cation étant entièrement solvaté l'anion est libre (49).

Ceci est bien connu (50) et l'existence de tel ou tel type de paire d'ions auxquels il faudrait peut être ajouter les agglomérats (49, 51), a permis d'interpréter par exemple les résultats de C ou de O-alkylation compétitives de l'acétylacétone dans des mélanges de T.H.F et d'éther diméthylque du tétraéthylèneglycol (52).

Dans le cas présent, la structure de l'anion 23 pouvait être, éventuellement étudiée, mais la nature SN_1 ou SN_2 de la réaction ne pouvait être précisée à partir des seuls résultats acquis.

Il aurait fallu pour cela, et nous nous proposons de le faire par la suite, examiner la stéréochimie de la cyclisation en utilisant des dérivés bromés optiquement actifs. En effet, ceci permettrait de suivre en fonction du solvant le comportement du carbone chiral portant l'atome de brome et de définir à partir d'une étude cinétique parallèle la nature de la cyclisation de 23.

Aussi, la nature et la structure de l'anion que nous allons développer et les implications stéréochimiques qui en découlent, ne constituent qu'un modèle que nous proposons.

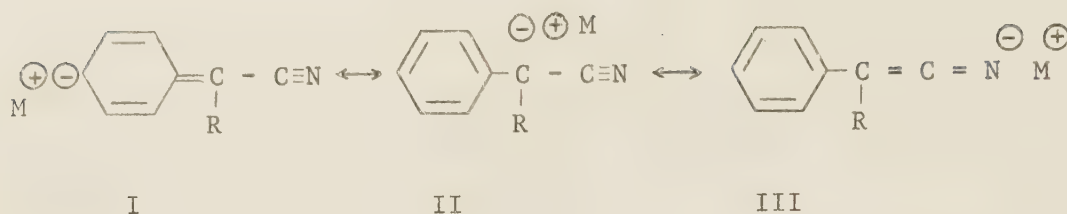
I. - STRUCTURE DE L'INTERMEDIAIRE REACTIONNEL. -

De récentes études spectrales d'anions entreprises au laboratoire ont été réalisées, en prenant comme modèle simplifié, les sels de sodium du phénylacétonitrile et du phényl-2 propanenitrile. Deux méthodes d'approche sont utilisées pour l'instant : la résonance magnétique nucléaire du proton et l'infra-rouge. Les solutions d'anions sont effectuées sous vide (10^{-5} torr).

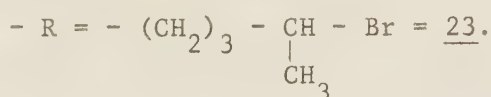
A partir des spectres de R.M.N, on constate dans le cas où le solvant est le benzène, qu'il n'existe pratiquement aucune charge sur le groupement phényle ($0,05 e^{-1}$) (53 à 56, 75). Par contre les spectres de R.M.N des solutions d'anions dans le D.M.S.O, solvant très dissociant, indiquent un accroissement important de la charge sur le noyau aromatique ($0,6 e^{-1}$). Entre ces deux solvants extrêmes, la gamme des autres milieux que nous avons utilisé induit une délocalisation de la charge négative intermédiaire entre ces deux extrêmes.

Parallèlement, l'étude infra-rouge permet de constater un déplacement important de la fréquence ν ($C\equiv N$). On note entre autre les valeurs de 2060 cm^{-1} pour des solutions de dérivés sodés du phénylacétonitrile ou du phényl-2 propanenitrile dans le benzène, et de 2080 cm^{-1} pour les mêmes solutions de sels dans le D.M.S.O. La fréquence de la vibration ν ($C\equiv N$) non perturbée (cas du phénylacétonitrile par exemple), se situe à 2251 cm^{-1} . Ceci indique très nettement la modification importante subie par le groupement nitrile que nous pouvons comme Cram et Coll. (57) attribuer à des populations de structures limites que nous

avons représentées ci-dessous :



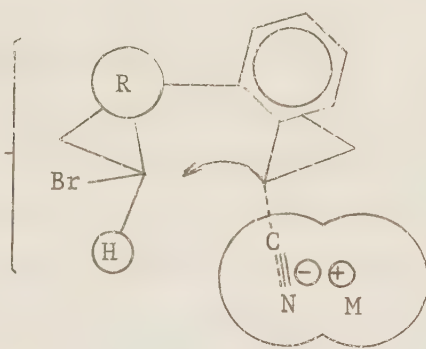
- Dans I, la charge peut également se délocaliser en ortho et ortho' sur le noyau aromatique.



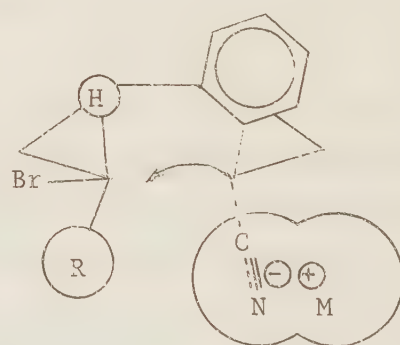
Ces résultats bien que très intéressants, n'ont pas encore permis de définir sans ambiguïté le caractère Sp^2 ou Sp^3 du carbone portant la fonction nitrile. Ils ont néanmoins permis de préciser la nature de l'ion 23 et de confirmer les modèles (rappelés ci-dessous fig. 2) que nous avons proposé pour interpréter la stéréosélectivité de la condensation diastéréogène du dibromo-1,4 pentane sur le phénylacétonitrile (58).

FIGURE 2

Structure de 23 dans les milieux non dissociants.

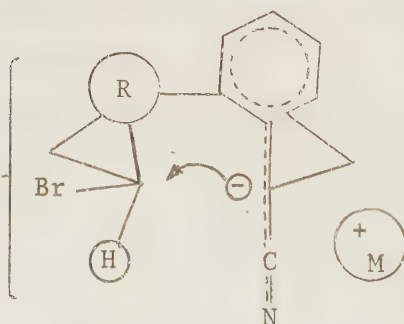


23A (favorisée)

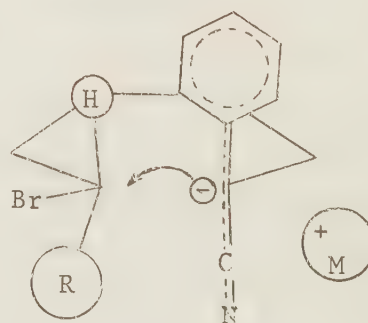


23B (défavorisée)

Structure de 23 dans les milieux dissociants.



23A' (défavorisée)



23B' (favorisée)

Les schémas 23A et 23B représentent la structure des paires d'ions intimes dans les solvants non dissociants (benzène, toluène, DEE, hexane). Ici, la totalité de la charge anionique est répartie le long du groupement $-C-C \equiv N$, et le cation est proche de cet ensemble. Dans ce cas l'état de transition ressemble certainement à la structure de cet anion proche des réactifs. On note en particulier que dans une telle structure le recouvrement des orbitales du carbone portant les groupements nitrile et phényle et du carbone lié à l'atome de brome est possible, de plus elle permet l'établissement d'une liaison entre l'atome de brome et le métal (13, 14). Dans ce cas, on voit nettement que 23A est la forme la plus favorisée relativement à 23B.

Les schémas 23A' et 23B' représentent la paire d'ions pour laquelle le cation est solvaté par le milieu et dans lequel les paires d'ions sont libres ou séparées par le solvant (HMPT, DMSO, DMF). Dans ce cas la charge anionique se répartit tout au long du système constitué par le noyau benzénique et le groupement $-C-C \equiv N$. Un plus grand degré de liberté apparaît ici et la structure de l'anion représentant l'état de transition ressemblerait plutôt aux produits finals. C'est donc vers les composés thermodynamiquement les plus stables qu'une telle structure devrait conduire. Bien qu'il soit plus difficile ici de préciser les populations de ces états, la stabilité thermodynamique apparente devrait permettre de donner une interprétation.

En admettant la validité de telles structures, ce qui paraît raisonnable, il ne peut donc y avoir que deux géométries alternatives en compétition (11, 59, 60), 23A (dans les solvants très peu dissociants) ou 23A' (dans les milieux à forte constante diélectrique) conduisant à l'alkyl-2 phényl-1 cyclopentanecarbonitrile 7A ($R = CH_3$) ou 20A ($R = C_2H_5$) et 23B ou 23B' qui donnent les nitriles 7B ($R = CH_3$) et 20B ($R = C_2H_5$).

La discrimination entre les deux géométries 23A et 23B serait donc liée à la présence d'une paire d'ions le long de la liaison $C-C \equiv N$, alors que pour 23A' et 23B' le choix serait fonction de la taille relative des groupements phényle et nitrile.

En effet, dans les solvants aprotiques de faible constante diélectrique (benzène, toluène, DEE), les paires ioniques en présence sont certainement peu dissociées. Quant à l'alcool tertibutylique, solvant protique, il solvate l'anion par liaison hydrogène. L'encombrement stérique au niveau du groupement nitrile est important. Le groupement alkyle

tendra à se placer à l'opposé de la paire d'ions afin de minimiser les interactions de non liaison: 23A est favorisé. Ceci explique la formation largement prépondérante de l'isomère *cis* alkyl-phényl.

Dans ces milieux, le cation n'a pas d'influence notable sur la stéréochimie de la réaction. Lithium, sodium ou potassium, sont fortement associés lorsque la constante diélectrique est suffisamment faible.

L'hexane présente un comportement très particulier. Bien que de faible constante diélectrique, il donne des proportions importantes de nitrile *trans* " alkyl-phényl ". Ceci est très probablement dû à son pouvoir solvatant négligeable vis-à-vis des cations. Les paires d'ions sont nombreuses et intimes le long de la liaison $-C-C\equiv N$, mais leur encombrement est assez réduit du fait de l'absence de solvation anionique ou cationique. Le nitrile *trans* peut alors se former plus facilement que dans l'éther, le DME ou le THF par exemple.

En présence de solvants aprotiques de constante diélectrique importante (HMPT, DMF, DMSO) les paires d'ions sont peu nombreuses, l'anion est pratiquement libre et la charge est répartie non seulement le long de la liaison $-C-C\equiv N$ mais également sur le noyau aromatique (structures 23A' et 23B'). L'encombrement stérique au niveau du groupement nitrile est faible, la substitution alkyle en 2 doit donc s'orienter du côté de ce groupement à priori moins volumineux qu'un phényle et conduire ainsi à la formation majoritaire du nitrile *trans* " alkyl - phényl ". Ceci est effectivement vérifié lorsque le groupement alkyle est un éthyle (tableau 8). Cependant, dans ces milieux la réaction cesse d'être stéréosélective avec $R = CH_3$, puisqu'elle conduit à des quantités sensiblement identiques des deux isomères, (tableau 5). Ce dernier résultat reste pour l'instant difficile à interpréter.

A côté de ces deux modèles limites, de nombreux intermédiaires peuvent être envisagés et rendent compte de la variation des rapports de diastéréoisomères observés.

Dans tous les cas, ce sont les interactions stériques et polaires entre les substituants qui détermineraient la stéréosélectivité selon le type d'ion présent dans le milieu.

C'est à des conclusions analogues que DUBOIS et FORT (13, 14) sont parvenus lors de l'étude stéréochimique de l'aldolisation. Les modèles qu'ils ont d'ailleurs proposés, sont similaires des nôtres. Là encore le facteur interaction stérique, selon le type d'ion, joue un rôle déterminant.

Cependant, par rapport à ces auteurs, nous n'observons pas d'équilibre thermodynamique des produits formés.

Ainsi à l'aide des modèles d'état de transition A, B et A', B', nous proposons une interprétation raisonnable des résultats que nous avons obtenus. D'autres arguments étaient cependant nécessaires pour confirmer la validité d'un tel raisonnement.

Nous avons vu, d'une part, que les interactions stériques étaient un élément déterminant au cours de ces réactions de condensations. Pour confirmer ce fait sur d'autres exemples, nous avons tout d'abord supprimé ces interactions puis nous les avons augmentées en étudiant respectivement les condensations du dibromo-1,4 méthyl-2 butane et du dibromo-1,4 méthyl-4 pentane sur le phénylacétonitrile.

D'autre part, nous avons défini deux types d'état de transition. Dans le premier, la charge anionique serait située au voisinage du nitrile dans le second, elle serait répartie tout le long du groupe-ment $C_6H_5 - C - C \equiv N$.

Afin de modifier cette répartition qui serait en fait dû aux types de paires d'ions présentes, nous avons substitué le cycle aromatique.

Nous allons successivement reporté les résultats obtenus.

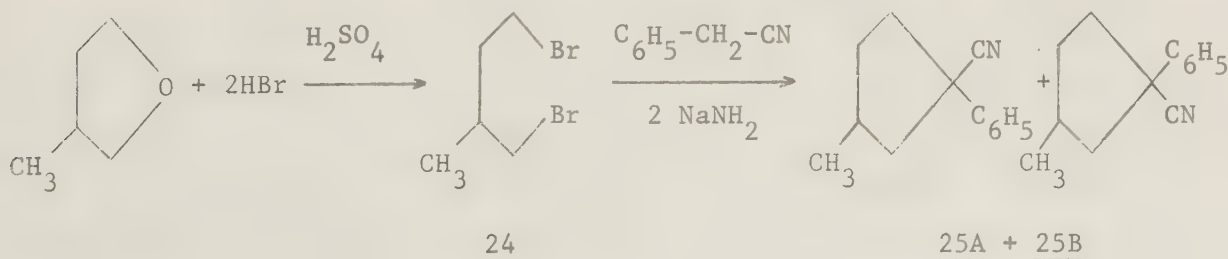
II. - IMPORTANCE DES EFFETS STERIQUES SUR LA CONDENSATION DE DERIVES

DIHALOGENES-1,4 SUR LE PHENYLACETONITRILE. -

1. - Cyclisation du dibromo-1,4 méthyl-2 butane sur le phénylacétonitrile. -

Nous avons vérifié ici que, lorsqu'on supprime l'encombrement stérique lors de la cyclisation, la stéréosélectivité disparaît.

Le méthyl-3 tétrahydrofuranne traité par l'acide bromhydrique en milieu sulfurique concentré, conduit au dibromo-1,4 méthyl-2 butane 24.



Ce dérivé dihalogéné a été ensuite condensé sur le phénylacétonitrile dans les mêmes conditions que celles décrites lors de la préparation des alkyl-2 phényl-1 cyclopentanecarbonitriles.

Le dosage des composés obtenus n'a pu être effectué par CPV. En effet, les temps de rétention des deux diastéréoisomères sont trop voisins pour permettre un dosage précis par cette méthode. Nous avons pu apprécier les pourcentages relatifs de 25A et 25B par spectroscopie RMN (à 100 MHz). Les groupements méthyles de ces composés donnent deux doublets centrés à 1,05 ppm et à 1,13 ppm. Le phényle est lui-même dédoublé et présente deux signaux d'intensité sensiblement égale à 7,27 et 7,31 ppm. Nous reportons dans le tableau 9 les valeurs obtenues pour la cyclisation de 24 dans différents solvants.

Ces résultats ne mettent en évidence que de faibles variations dans le pourcentage d'isomères 25A et 25B. Quelque soit le solvant utilisé les proportions des deux composés sont toujours voisines de 50 - 50. La stéréochimie semble être indépendante du milieu.

Dans ce cas le groupement alkyle en 3 est suffisamment éloigné de la paire d'ions située au niveau du nitrile. De ce fait, les interactions non liantes sont faibles. Quelles que soient les conditions réactionnelles, le méthyle peut se placer aussi facilement du côté du phényle que de celui du nitrile, ce qui explique qu'il y ait formation des deux diastéréoisomères en quantités sensiblement égales.

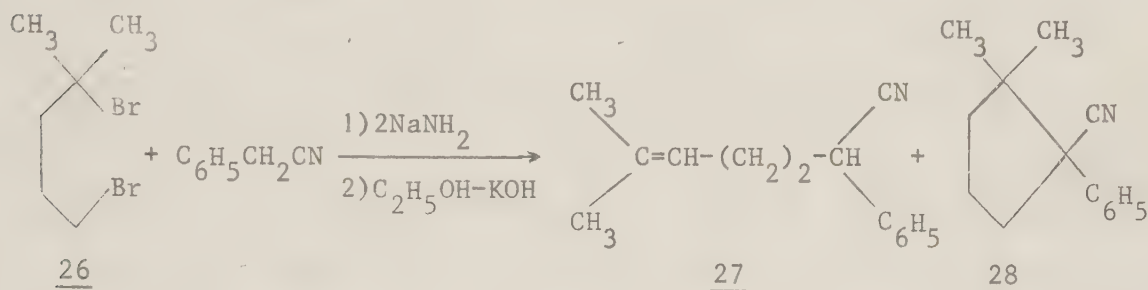
TABEAU 9. - Pourcentages relatifs des diastéréoisomères du méthyl-3 phényl-1 cyclopentanecarbonitrile 25A et 25B, obtenus par cyclisation dans différents solvants du dibromo-1,4 méthyl-2 butane sur le phénylacétonitrile.

Solvant	Base	% <u>25A</u>	% <u>25B</u>	température	temps
tBuOH	tBuOK	55	45	80	24H
benzène	NaNH ₂	52	48	80	-
toluène	-	52	48	110	-
hexane	-	53	47	60	-
T.H.F	-	51	49	-	-
D.M.F	-	50	50	150	-
H.M.P.T	-	53	47	-	-
D.M.S.O	NaOH-H ₂ O	54	46	25	2

Ces résultats indiquent que les interactions stériques précitées sur les modèles dans le paragraphe précédent sont déterminantes. Une preuve supplémentaire de leur importance devait être apportée par l'exemple suivant.

2. - Cyclisation du dibromo-1,4 méthyl-4 pentane sur le phénylacétonitrile dans différentes conditions. -

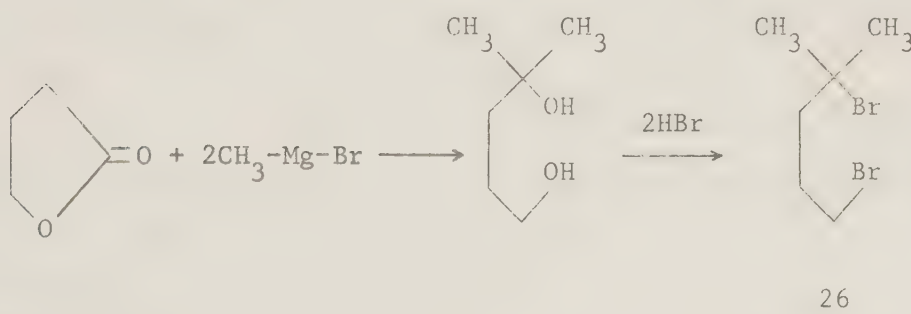
Contrairement à l'exemple précédent dans lequel nous avons diminué les interactions stériques, dans la condensation du dibromo-1,4 méthyl-4 pentane 26 sur le phénylacétonitrile, nous les augmentons.



La quantité de 28 obtenue doit être intimement liée à la nature du solvant. Dans une telle réaction, il n'y a pas de stéréochimie possible, mais dans l'hypothèse d'un mécanisme en deux étapes, on peut, dans un premier temps envisager la formation d'un anion similaire à 23 qui évoluerait soit vers le produit cyclique 28 dans le cas où les interactions stériques sont minimisées (en présence d'HMPT par exemple) soit vers 27 dans le cas où la cyclisation s'avèrerait très difficile.

Le rapport entre ces deux entités sera en fait lié à la nature du solvant.

Nous avons tout d'abord préparé le dibromo-1,4 méthyl-4 pentane de la façon suivante :



En appliquant le procédé décrit par SCHINZ *et coll.* (61), l'action du bromure de méthylmagnésium sur la γ -butyrolactone, conduit au méthyl-4 pentanediol-1,4. Ce composé traité selon la méthode de RUZICKA *et* LIGUORI (62), par l'acide bromhydrique à 66% mène au dibromo-1,4 méthyl-4 pentane 26 que nous avons ensuite condensé dans différentes conditions sur le phénylacétonitrile.

Le dosage de 27 et 28 est réalisé à l'aide de la RMN grâce aux singulets dûs aux groupements méthyles en 6 pour 27 et apparaissant à 1,56 et 1,66 ppm et en 2 pour 28 et apparaissant à 0,60 et 1,21 ppm.

Lorsque la réaction est faite en présence d'amidure de sodium dans l'HMPT on isole à côté du composé cyclique 28, du méthyl-6 phényl-2 heptène-5 nitrile 27. Ce dérivé a été identifié en comparant le spectre de RMN du mélange des deux produits à celui d'un échantillon authentique de 27. Ce dernier a été préparé de la manière habituelle, en traitant le phénylcynoacétate d'éthyle par le dibromo-1,4 méthyl-4 pentane en présence d'amidure de sodium et d'HMPT. Dans un tel milieu, la décarboxylation et la déshydrohalogénéation menant à 27 se font spontanément.

Quand la réaction est effectuée dans le toluène, l'hexane ou le THF, la mise en évidence de 27 nécessite un traitement du mélange obtenu par la potasse en milieu alcool éthylique. La déshydrohalogénéation du dérivé intermédiaire monobromé, difficile à repérer sur le spectre, donne alors 27. Signalons également que dans ces trois solvants, outre 27 et 28 on retrouve une quantité variable des produits de départ n'ayant pas réagi.

Nous reportons dans le tableau 10 les quantités respectives de ces deux composés.

TABLEAU 10. - % relatifs des produits de monocondensation et de cyclisation obtenus par action du dibromo-1,4 méthyl-4 pentane sur le phénylacétonitrile dans différentes conditions.

Solvant	Temps	Température			Base	% <u>27</u>	% <u>28</u>
Toluène	24H	60			NaNH ₂	75	25
	24H		110		NaNH ₂	66	34
Hexane	24H	60			NaNH ₂	78	22
T.H.F	24H	60			NaNH ₂	65	35
H.M.P.T	24H	60			NaNH ₂	51	49
	24H		110		NaNH ₂	40	60
	70H			160	NaNH ₂	17	83

Ces résultats vérifient l'hypothèse faite, à savoir que les effets stériques jouent un rôle important. En effet dans les solvants non dissociants utilisés (toluène, THF), les paires d'ions intimes d'une part et le volume des deux groupements méthyles sur le carbone siège de l'attaque nucléophile d'autre part rendent la cyclisation très difficile. Aussi, on obtient un pourcentage élevé de 27 (tableau 10). Dans l'hexane, bien que très peu solvatant et non dissociant, la quantité de composé monocondensé obtenue relativement à 28 est élevée (78 %). Ce fait souligne aussi l'importance de la gêne stérique due aux deux groupements méthyles en 2.

Inversement, dans l'HMPT, milieu très dissociant, la proportion de diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentanecarbonitrile 28 devient prépondérante si la réaction est faite à une température suffisante.

En effet, une augmentation de température (60°, 110°, 160°) favorise la cyclisation par rapport à la formation de 27. Ceci, montre encore qu'un apport d'énergie non négligeable fournit à l'intermédiaire réactionnel, est nécessaire pour vaincre partiellement les contraintes stériques et favoriser la condensation quel que soit le milieu utilisé.

L'action du dibromo-1,4 pentane sur le phénylacétonitrile traduit bien le rôle essentiel que jouent le solvant et la gêne stérique dans ces réactions de condensation.

Un fait surprenant reste cependant à signaler : un essai supplémentaire fait en présence de DME à 80°C conduit avec un bon rendement (~ 75%) essentiellement à 28 (80%). Nous n'avons pas pu expliquer ce résultat.

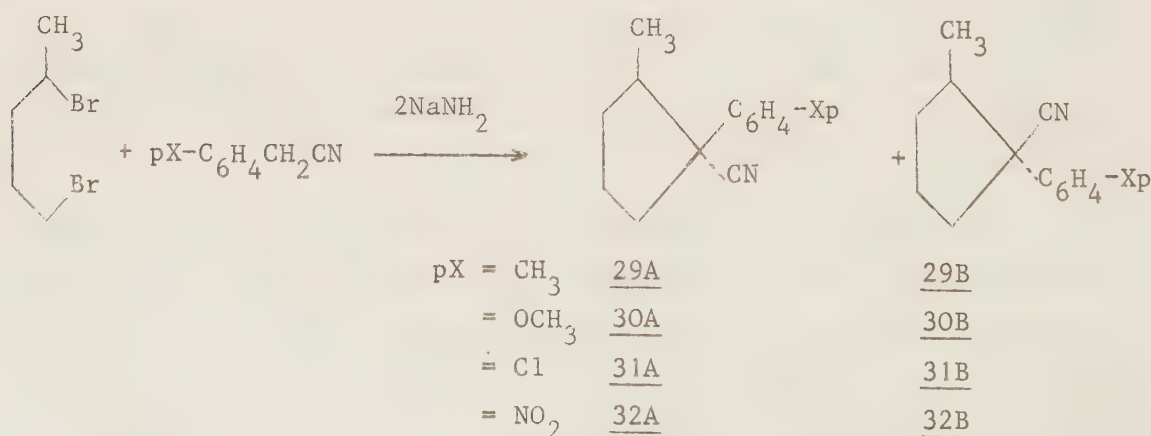
Il nous restait à examiner si la délocalisation de la charge avait une influence importante sur la stéréochimie de ces réactions.

III. - INFLUENCE DE LA DELOCALISATION DE LA CHARGE ANIONIQUE SUR LA ----- STEREOCHIMIE DE LA CONDENSATION DE DERIVES DIBROMES-1,4 SUR ----- LE PHENYLACETONITRILE. - -----

Les différentes cyclisations que nous allons décrire ont pour but de vérifier si la répartition de la charge anionique sur le groupement $-C-C\equiv N$ ou sur l'ensemble $C_6H_5-C-C\equiv N$ peut affecter profondément la stéréochimie. Pour cela, nous avons effectué les réactions de condensation du dibromo-1,4 pentane sur des dérivés du phénylacétonitrile substitués sur le noyau aromatique.

1. - Cyclisation du dibromo-1,4 pentane sur des dérivés du phénylacétonitrile substitués en para sur le noyau benzénique. -

Les réactions sont réalisées en présence d'amidure de sodium et de solvants tels que le toluène, le DME, le DMF ou l'HMPT.



Nous avons reporté dans le tableau 11 le pourcentage de diastéréoisomères pour chaque cas. Nous avons également rappelé les valeurs obtenues précédemment avec le phénylacétonitrile non substitué.

TABLEAU 11. - Condensation du dibromo-1,4 pentane sur le phénylacétonitrile substitué sur le noyau aromatique. Les réactions sont faites à 80°C en présence d'amidure de sodium.

X	σ_c	N°	% cis-trans de diastéréoisomères obtenus dans			
			Toluène A - B	DME A - B	DMF A - B	HMF ¹ A - B
p - CH ₃	- 0,124	<u>29</u>	92-8	80-20	52-48	53-47
p - OCH ₃	- 0,100	<u>30</u>	90-10	79-21	50-50	57-43
H	0	<u>7</u>	90-10	80-20	54-46	55-45
p - Cl	+ 0,281	<u>31</u>	84-16	74-26	55-45	54-46
p - NO ₂	+ 0,708	<u>32</u>	—	57-43	55-45	56-44

Les rendements globaux des réactions se situent entre 50 et 60%.

Dans le cas du paranitrophénylacétonitrile, lorsque la réaction est réalisée dans le toluène, on récupère intégralement les produits de départ. Nous avons attribué cet échec au fait que le paranitrophénylacétonitrile n'est pas soluble dans le toluène.

Le dosage des diastéréoisomères a été effectué par CPV (colonnes XE 60 et SE 30, 2 m, T = 140°C) et par RMN. En effet, comme pour les méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarbonitriles isomères (7A et 7B), les composés cycliques obtenus sont dosables par RMN, grâce aux doublets dûs au groupement méthyle en 2 qui apparaissent pour l'isomère cis et selon le produit (29A, 30A, 31A, 32A) entre 0,6 et 0,7 ppm et 1 - 1,1 ppm pour les isomères trans (B).

Les résultats observés font apparaître que les groupements méthyle et méthoxy (p-X = CH₃ ; OCH₃), dont le caractère électrodonneur peut être estimé grâce à l'échelle de NORMAN et coll. (63), d'après les vitesses d'hydrolyse alcaline de phénylacétates d'éthyle, n'apportent pratiquement aucune modification importante par rapport au cas ou (X = H)

et cela quelque soit le solvant. En effet, il est raisonnable de dire qu'un accroissement de charge sur le groupement $-C \equiv N$ ne modifiera que très peu les interactions déjà très importantes, entre la paire d'ions et le groupement méthyle dans l'intermédiaire de type 23A.

Par contre, avec le chlore, mais surtout lorsque $X = NO_2$, les variations dans les solvants non dissociants sont très nettes. La quantité de diastéréoisomères 31B et 32B augmente. En particulier, si on compare les valeurs obtenues dans le DME (4ème colonne tableau 11) entre $X = H$ et $X = pNO_2$, Le rapport 57-43 noté dans ce dernier cas est similaire de celui reporté pour $X = H$ lorsque la réaction est effectuée dans l'HMPT.

Il semblerait donc que dans le cas d'une délocalisation de la charge anionique sur tout le système $C_6H_5 - C - C \equiv N$, quelque soit le type de solvant utilisé, l'état de transition soit proche du type 23A' et 23B'. Les effets stériques (dans le DME) semblent ne plus avoir autant d'importance et les quantités de stéréoisomères obtenues sont celles notées lors des condensations réalisées dans les milieux très dissociants. Il apparaîtrait donc qu'une délocalisation importante de la charge serait aussi un élément déterminant dans la stéréochimie de ces réactions.

L'ensemble de ces résultats permet donc de préciser que les modèles proposés page 35, bien qu'incomplets rendent compte des rapports de diastéréoisomères trouvés.

La synstéréosélectivité de la réaction de cyclisation du dibromo-1,4 pentane sur le phénylacétonitrile est étroitement lié à la nature de la paire d'ions 23 intervenant dans le milieu.

Indépendamment de l'aspect fondamental que constitue l'étude de la cyclisation de dérivés dibromés sur les dérivés métalliques du phénylacétonitrile, ces réactions conduisent soit à l'alkyl-2 phényl-1 cyclopentanecarbonitrile cis, soit au diastéréoisomère trans. Le rapport entre les deux isomères ne dépend en fait que des conditions expérimentales choisies. L'intérêt synthétique de cette méthode de cyclisation est donc évidente, aussi avons nous tenté de l'étendre à d'autres systèmes.

D'une part, nous avons modifié la longueur de la chaîne carbonée dans le dérivé dibromé, ceci pour atteindre les dérivés cyclobutanique et cyclopropanique.

D'autre part, nous avons remplacé la fonction nitrile du phénylacétonitrile par les groupements acétyle ou pivalyle. Par cette voie nous pensions atteindre directement les dérivés carbonylés de stéréochimie déterminée.

CHAPITRE II

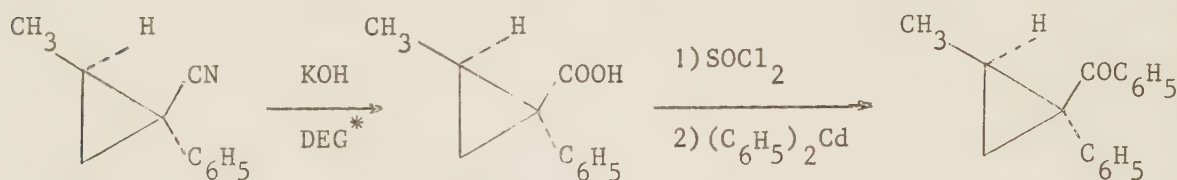


ETUDE STEREOCHIMIQUE DE LA CYCLISATION DE DERIVES
DIBROMES 1,2 ET 1,3 SUR LE PHENYLACETONITRILE ET DE
LA CONDENSATION DU DIBROMO-1,4 PENTANE SUR LA METHYL BENZYLKETONE



L'absence de couplage entre le méthyle et le proton tertiaire en 2 est surprenante mais a été constatée pour d'autres dérivés cyclopropaniques tels que les acides diméthyl-1,2 cyclopropanecarboxyliques cis et trans (65).

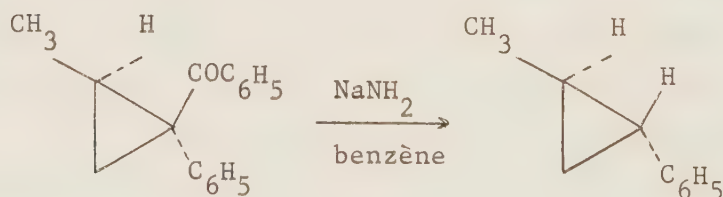
Nous avons pu confirmer l'attribution de structure par voie chimique. Par distillation fractionnée nous avons isolé le méthyl-2 phényl-1 cyclopropanecarbonitrile majoritaire B. Celui-ci est hydrolysé en acide qui est ensuite transformé en cétone benzoylée comme le décrivent les schémas représentés ci-dessous :



DEG* = diéthylèneglycol.

WALBORSKY (67) a étudié la stéréochimie de coupures du type HALLER et BAUER sur des cétones cyclopropaniques optiquement actives et a montré qu'elles s'effectuaient avec rétention de configuration au niveau de l'atome de carbone asymétrique siège de la réaction.

Selon ce même type de coupure, la méthyl-2 phényl-1 cyclopropylphénylcétone trans méthyl-phényl, traitée par l'amidure de sodium en suspension dans le benzène conduit au méthyl-2 phényl-1 cyclopropane trans, identifié par comparaison avec un échantillon authentique de ce composé, préparé par d'autres voies (66).



La détermination de la configuration du nitrile B par voie chimique confirme donc celle réalisée par RMN. C'est bien le diastéréoisomère dans lequel les groupements méthyle et phényle sont trans, qui se forme préférentiellement.

Nous avons effectué la réaction de condensation du dibromo-1,2 propane sur le phénylacétonitrile dans plusieurs solvants et à différentes températures. Les résultats de cette étude sont réunis dans le tableau 12.

TABLEAU 12. - Cyclisation du dibromo-1,2 propane sur le phénylacétonitrile dans différents milieux. L'agent basique utilisé est l'amidure de sodium sauf dans le cas de tBuOH ou nous avons employé le tertiobutanolate de potassium.

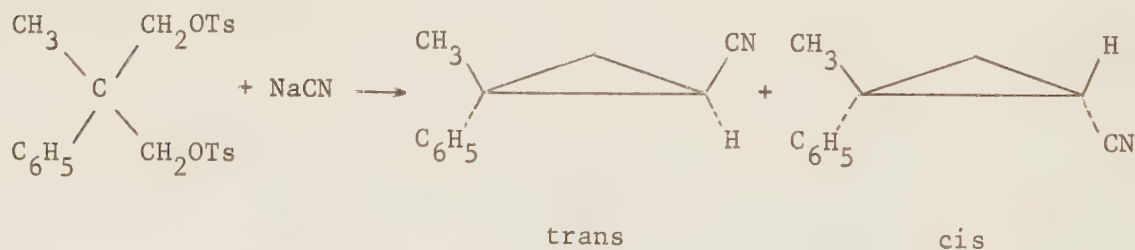
Solvant	T°	% <u>A</u>	% <u>B</u>	<u>A/B</u>	rendement	temps de réaction en heure
DEE	-25	30	70	0,45	27	2
-	25	32	68	-	38	0,5
-	-	32	68	-	47	2
-	-	31	69	-	61	5
-	-	29	71	-	65	17
Hexane	25	0	0	-		
Toluène	25	38	62	0,60	55	5
-	80	38	62	-	74	-
-	110	39	61	0,65	80	-
-	-	40	60	-	80	9
THF	25	25	75	0,35	13	5
Benzène	25	38	62	0,60	30	5
-	80	37	63	-	37	6
DMF	25	20	80	0,25	10	5
-	80	20	80	-	10	9
-	110	20	80	-	13	5
DMSO	25	26	74	0,35	11	-
-	80	24	76	0,30	8	-
-	110	24	76	-	9	-
HMPT	25	19	81	0,25	40	-
-	80	20	80	-	40	-
-	-	20	80	-	40	9
-	110	20	80	-	31	5
-	-	20	80	-	31	9
tBuOH	80	0	0	-	0	5

Il apparaît que quelque soit le milieu et les conditions expérimentales utilisés, c'est le méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarbonitrile trans, B qui se forme préférentiellement. Contrairement aux résultats notés au premier chapitre, le produit pour lequel les interactions non liantes sont les plus faibles est majoritaire. Il faut également remarquer que, d'une part la cyclisation ne s'effectue pas lorsque l'hexane ou l'alcool tertiobutylique sont utilisés, d'autre part que les meilleurs rendements sont obtenus avec le toluène et le diéthyléther. Le DMSO et le DMF ne conduisent qu'à de faibles quantités de nitrile.

Enfin, si on se reporte à la colonne 5 du tableau 12 on voit que le rapport entre les diastéréoisomères varie peu avec la constante diélectrique du solvant, il passe de 0,25 dans l'HMPT à 0,65 dans le toluène.

Nous avons évidemment vérifié qu'aucune équilibration baso-catalysée n'intervenait entre les produits. Pour cela nous avons traité le mélange provenant d'une condensation faite dans l'HMPT, par une suspension d'amidure de sodium dans le toluène : aucune modification de la composition initiale des composés A et B n'a été observée.

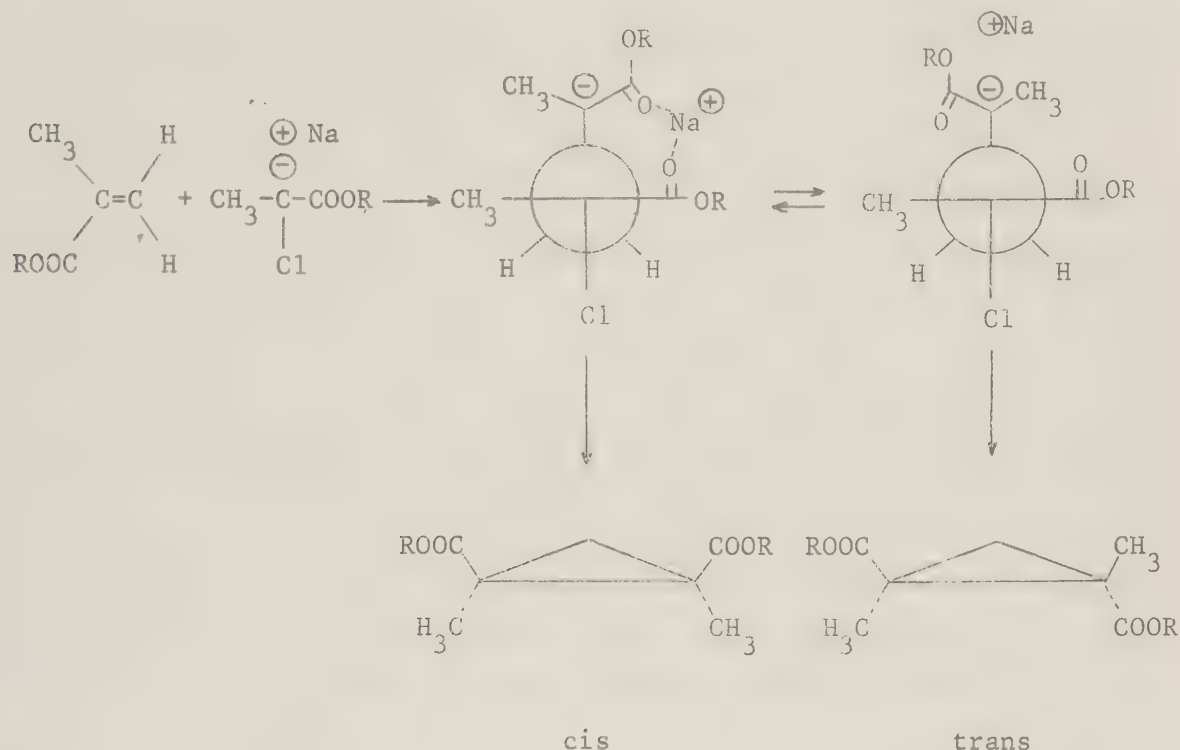
Les résultats que nous avons obtenus sont similaires de ceux notés par SEYDEN-PENNE *et Coll.* (68). Ces auteurs ont en effet montré que lors de la réaction des ditosylates d'aryl-2 méthyl-2 propanediols-1,3 sur le cyanure de sodium, on isole, entre autre, des cyclopropanecarbonitriles stéréoisomères cis et trans dans la proportion 1 à 3, qui est la proportion thermodynamique.



Par contre c'est une stéréochimie totalement différente qui est observée par INOUE (69) *et* NORMANT (4) lors de l'action d'un ester α - β insaturé sur le sel de sodium d' α -chloroesters.

Dans cette réaction de condensation de type MICHAEL, les auteurs observent une relation étroite entre la stéréosélectivité et la polarité du solvant.

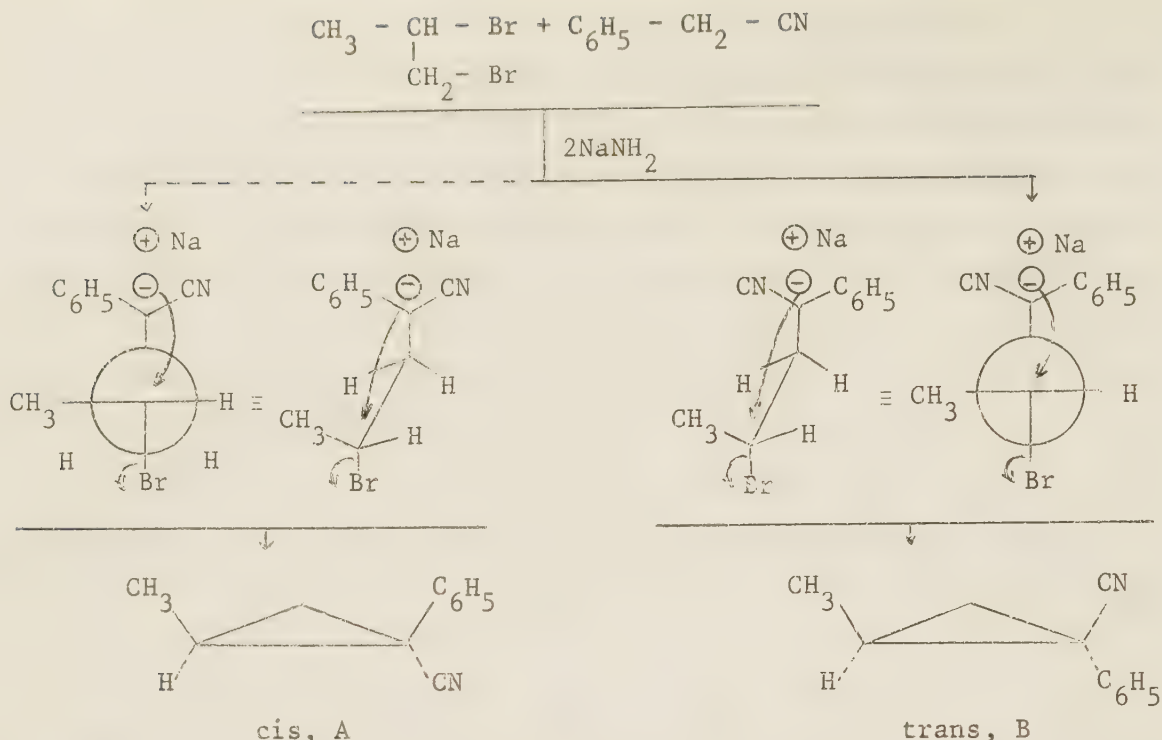
Cependant, sur les modèles d'état de transition qu'ils proposent, une stabilisation importante apparaît. Elle serait due à la présence des groupements carboxylates d'alkyle qui forment avec le cation métallique un chélate. Une telle association compenserait la compression stérique due à la position *cis* des substitutions esters et influencerait de plus sur le moment dipolaire de la liaison C - Cl.



On conçoit donc que dans ce dernier exemple la stéréochimie doit être étroitement liée à la nature du solvant et de ce fait à la nature de la paire d'ions.

Dans notre cas de telles chélations n'existent pas. Aussi, dans la perspective de formation de l'isomère *cis*, les interactions stériques créées par les groupements méthyle et phényle pour qu'un recouvrement puisse s'établir entre l'orbitale occupée d'énergie la plus haute du carbanion et l'orbitale antiliante de la liaison C-Br (70) au moment de la formation du cycle propanique ne peuvent être compensées.

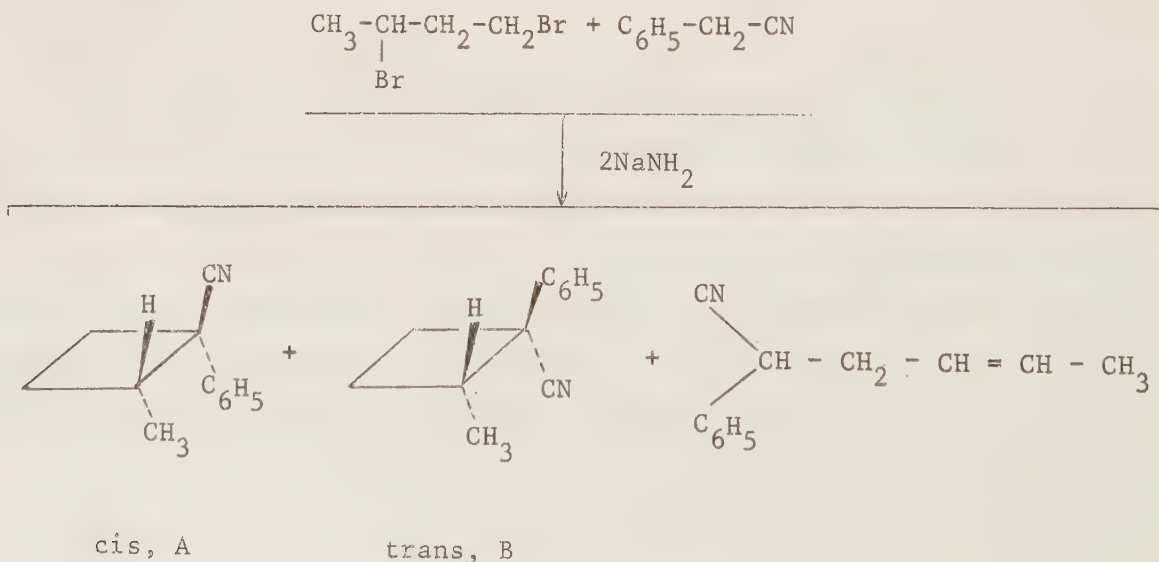
Notons qu'ici encore il y a d'abord addition du dérivé dibromé puis cyclisation intramoléculaire du carbanion. Nous représentons ceci page suivante.



Les états de transition ci-dessus représentés ressembleraient beaucoup plus aux produits qu'aux réactifs. Ceci étant une conséquence de la difficulté de formation du cycle propanique (effet de tension très important). Pour cette raison l'influence du solvant sur les paires d'ions n'a pas l'importance observée pour d'autres cyclisations et il est logique d'obtenir le diastéréoisomère dans lequel les groupements phényle et méthyle sont trans.

II. - CONDENSATION DU DIBROMO-1,3 BUTANE ($n = 2$) SUR LE PHENYLACETONITRILE. -

La réaction de cyclisation du dibromo-1,3 butane 2 sur le phénylacétonitrile est analogue en tout point à celle décrite pour le dibromo-1,4 pentane.



Trois produits sont identifiés :

tout d'abord les méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarbonitriles cis et trans A et B. L'isomère A dans lequel le groupement méthyle est cis au phényle, présente en RMN, un signal dû aux protons méthyliques situé à 0,65 ppm ($J = 6$ Hz). Quant au dérivé trans (B), le doublet qui correspond à ce même groupement apparaît à 1,35 ppm ($J = 6$ Hz).

A côté des deux produits cycliques A et B, on remarque là encore la présence d'une certaine quantité de phényl-2 hexène-4 nitrile provenant de la monoalkylation du phénylacétonitrile.

L'ensemble de l'étude de cette réaction de cyclisation dans différentes conditions est reporté dans le tableau 13.

TABEAU 13. - Cyclisation du dibromo-1,3 butane sur le phénylacétonitrile dans différents solvants.

Solvant	T°	Base	% <u>A</u>	% <u>B</u>	<u>A/B</u>	Rendement	Temps (heure)
DEE	35	NaNH ₂	87	13	6,5	35	12
Hexane	60	NaNH ₂	traces	traces			15
Toluène	60	NaNH ₂	85	15	5,5	68	12
Benzène	60	NaNH ₂	86	14	5	64	12
-	80	NaNH ₂	86	14	6	68	12
THF	60	NaNH ₂	70	30	2,3	56	12
tBuOH	60	tBuOK	traces	traces			12
DMF	60	NaNH ₂	47	53	0,9	59	12
-	80	NaNH ₂	47	53	0,9	59	12
DMSO	25	NaOH-H ₂ O	50	50	1	72	2
-	25	KOH-H ₂ O	49	51	1	75	2
-	60	NaNH ₂	49	51	1	52	12
HMPT	60	NaNH ₂	50	50	1	70	12

Dans les milieux de faible constante diélectrique (DEE, toluène, benzène, THF) c'est l'isomère A stériquement défavorisé qui est obtenu majoritaire.

En présence de solvants dissociants, il se forme des quantités sensiblement égales de A et de B.

Les résultats sont donc tout à fait comparables à ceux notés pour la formation du cycle en C_5 . En particulier, comme nous l'avons déjà constaté (pages 20 et 21 du chapitre I) le rapport A/B des diastéréoisomères n'est jamais inférieur à 1 mis à part dans le DMF où la valeur est très voisine de l'unité (0,9). Le fait que le diastéréoisomère B ne se forme pas en quantité plus importante est bien lié à l'interaction du groupement méthyle avec le phényle et la fonction nitrile. Nous verrons d'ailleurs plus loin que lorsque le groupe $-C \equiv N$ est remplacé par le groupement acétyle, ce phénomène disparaît.

Ici encore la présence du dérivé éthylénique de monocondensation confirme un mécanisme en deux étapes avec détermination de la stéréochimie au cours de la seconde.

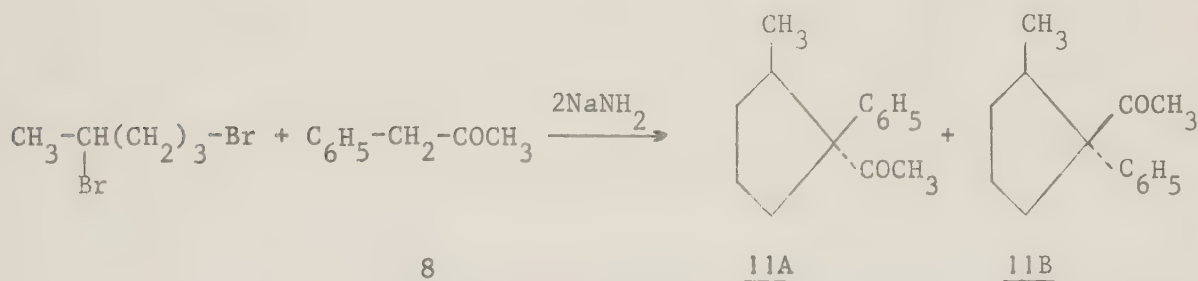
B. - ETUDE STEREOCHIMIQUE DE LA CONDENSATION DU DIBROMO-1,4 PENTANE
SUR LES METHYL ET t-BUTYLBENZYLKETONES.
INFLUENCE DU GROUPEMENT FONCTIONNEL.

=====

Nous avons montré dans le chapitre I que lors de la cyclisation du dibromo-1,4 pentane sur les dérivés métalliques du phénylacétonitrile les proportions des nitriles stéréoisomères formés (7A et 7B) dépendaient étroitement de la nature du milieu.

Consécutivement à ces observations, nous nous sommes intéressés à l'action du dibromo-1,4 pentane sur les sels métalliques de la méthylbenzylcétone 6 afin d'examiner dans quelle mesure le remplacement du groupement CN par COCH₃ influe sur la répartition des stéréoisomères 11A et 11B.

Dans l'éventualité d'une réaction stéréosélective, la synthèse rapide de l'un ou de l'autre des stéréoisomères carbonylés était intéressante.



Les réactions de cyclisation ont été effectuées à 80°C durant 24 heures avec l'hydrure de lithium, l'amidure de sodium et le tertio-butylate de potassium comme agents de métallation de la méthylbenzylcétone 8. Les configurations respectives des méthyl-2 phényl-1 cyclopentylméthylcétones diastéréoisomères formées dans ces réactions ont déjà été établies par RMN dans le précédent chapitre. Tous les dosages sont d'ailleurs effectués par résonance magnétique nucléaire des produits réactionnels bruts en intégrant les signaux dus au groupement CH₃ en 2 des cétones cyclopentaniques extranucléaires 11A et 11B. Ce groupement résonne à δ = 0,59 ppm dans la structure 11A et à δ = 1 ppm dans 11B.

Nous reportons sur le tableau 14 les quantités de chaque isomère ainsi que leur rapport en fonction du milieu.

TABEAU 14. - Condensation du dibromo-1,4 pentane sur les sels métalliques de la méthylbenzylcétone dans différents milieux.

Solvant	Base	Temps	Température	% <u>11A</u>	% <u>11B</u>	<u>11A/11B</u>
Hexane	NaNH ₂	24 H	60	72	28	2,5
Benzène	-	-	80	91	9	2 10
Toluène	-	-	-	80	20	4
-	HLi	-	-	81	19	2 4
THF	NaNH ₂	-	60	68	32	2 2,1
DME	-	-	80	66	34	2 1,9
-	HLi	-	-	66	34	2 1,9
tBuOH	tBuOK	-	-	77	23	2 3,3
HMPT	NaNH ₂	-	-	33	67	0,5
-	HLi	-	-	33	67	0,5
DMF	NaNH ₂	-	-	28	72	0,4
-	HLi	-	-	28	72	0,4
DMSO	NaNH ₂	-	-	28	72	0,4

Ces résultats font apparaître que dans les solvants peu dissociants, c'est la cétone 11A, stériquement défavorisée qui se forme préférentiellement. La réaction est donc là encore, selon la nomenclature de SCHLOSSER (11), synstéréosélective. Par contre les milieux de plus forte constante diélectrique favorisent la formation de 11B.

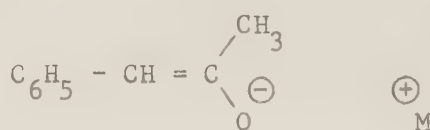
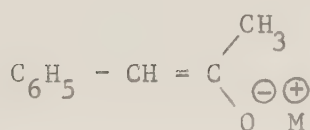
Tout comme pour la condensation effectuée sur le phénylacétonitrile, le cation métallique a peu d'effet sur la stéréochimie de la cyclisation. Ce fait a déjà été mis en évidence dans la littérature pour des réactions similaires (54). Nous avons également vérifié qu'aucun équilibre baso-catalysé n'intervenait ici. Pour cela, nous avons traité des mélanges de 11A et 11B, provenant de réactions faites dans le benzène

et le DEE, par l'amidure de sodium en suspension dans l'HMPT. La composition du mélange résultant n'est pas modifiée.

Le comportement stéréochimique de la méthylbenzylcétone 8 vis-à-vis du dibromo-1,4 pentane est sensiblement du même type que celui noté à propos du phénylacétonitrile. Il faut cependant remarquer, que dans les milieux à forte constante diélectrique (HMPT, DMSO) le dibromo-1,4 pentane se cyclisant sur le phénylacétonitrile donne des quantités sensiblement égales de nitriles stéréoisomères (7A et 7B tableaux 4 et 5) alors qu'avec la méthylbenzylcétone dans les mêmes conditions il conduit préférentiellement à 11B. Ceci met en évidence l'importance du groupement fonctionnel (CN ou COCH₃).

HOUSE et Coll. ont récemment étudié la réaction d'acylation de nombreux énolates métalliques (54). Ces auteurs ont alors déterminé la structure de ces ions et plus particulièrement celle de la méthylbenzylcétone dans différents milieux, faisant appel à des méthodes spectrales (RMN et IR).

Deux structures sont envisagées I et II :



I (paire d'ions au contact)

II (paire d'ions séparée par le solvant).

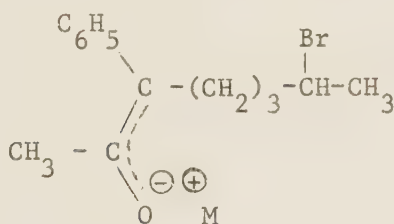
Nous avons pu mettre en évidence (75) ces modèles, d'une part à partir des données infra-rouge qui font apparaître une perturbation importante de la bande ν (C = O), d'autre part grâce à la RMN qui indique la présence d'un proton vinylique quelque soit le solvant utilisé. Le caractère typiquement Sp² du carbone en α de la fonction carbonyle ne fait ici aucun doute.

Pour HOUSE, la structure II, dans laquelle l'ion métallique et la charge négative de l'énolate sont séparés par le solvant, n'existerait que dans les milieux polaires (DME puis DMF). Dans ce cas, l'étude RMN met en évidence une délocalisation de la charge négative vers le carbone en α de l'énolate et vers le noyau benzénique. Par contre, la structure I dans laquelle la charge négative est essentiellement centrée sur

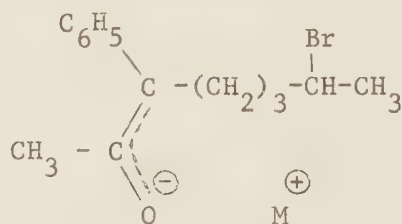
l'hétéroatome, n'est concevable que dans les milieux peu dissociants, comme par exemple l'éther éthylique. Ici, les paires d'ions sont au contact et même une liaison à caractère covalent peut exister entre le métal et l'atome d'oxygène.

La similitude des structures I et II décrites par ces auteurs de celles que nous proposons (chapitre I) pour rendre compte de la stéréochimie notée dans la condensation du dibromo-1,4 pentane sur le phénylacétonitrile, est un argument de plus en faveur du modèle 23 que nous avons défini. Nous pouvons d'ailleurs, ici encore, utiliser des modèles semblables.

En effet, dans l'hypothèse d'un mécanisme en deux étapes conduisant en premier lieu à un anion du même type que 23, nous pouvons admettre la formation intermédiaire des formes suivantes :



I'



II'

Dans une structure telle que I' prépondérante dans les milieux peu dissociants, la présence d'une paire d'ions intime solvatée au niveau du carbonyle tendra à rejeter le groupement méthyle vers le phényle lors de la cyclisation. C'est l'acétone 11A qui se forme.

Dans les solvants plus dissociants la structure II' devient majoritaire, l'anion est libre, la délocalisation de la charge devient plus importante et le degré de liberté du système augmente ; le groupement méthyle a donc tendance à se placer préférentiellement du côté du carbonyle au niveau duquel l'encombrement a disparu. 11B est obtenu préférentiellement.

De plus la réaction d'acétylation des énolates métalliques étudiées par *HOUSE et Coll.* (54) montrent que la C ou la O - acylation est favorisée selon que l'on a une structure du type I ou II.

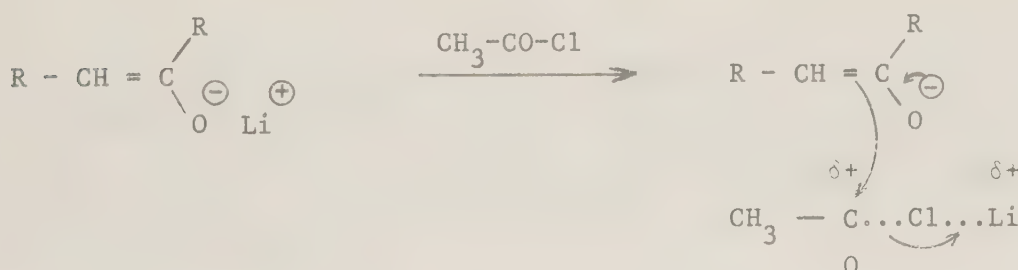
Ainsi lorsque les paires d'ions sont intimes, comme dans l'éther éthylique et que la charge est très peu délocalisée, le site oxygène devient moins réactif et la C - acylation est favorisée. Dans notre cas, où la O - alkylation n'est jamais observée (nous reviendrons sur ce point) on note la formation majoritaire d'isomère cis.

Par contre lorsque les ions sont séparés et que la charge négative se délocalise vers le carbone en α du C = O et vers le noyau benzénique, la O - acylation devient nettement préférentielle.

Avec le dibromo-1,4 pentane, nous observons dans ce cas la formation prépondérante de l'isomère trans méthyl - phényl. Il semble donc qu'un lien étroit existe entre les deux types de réaction, mais que vis-à-vis de substrats semblables, des réactifs différents n'ont pas du tout le même comportement.

En effet, *HOUSE et Coll.* (54) montrent déjà que le fait de remplacer l'anhydride acétique par le chlorure d'acétyl, et plus encore par le bromure, implique une tendance favorable à la C - acétylation. Ainsi dans l'éther diéthylique où la O - acétylation avec l'anhydride acétique est de 73%, avec le bromure d'acétyl elle n'est plus que de 12%, (46% de C - acétylation). De même dans le DME le passage de l'anhydride au chlorure d'acétyl fait chuter la O - acétylation de 95%- 98% à 24 - 47%.

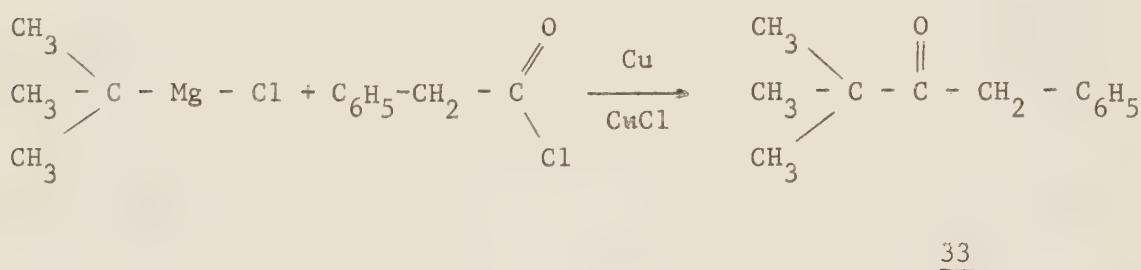
D'après ces auteurs, les variations entre les deux réactifs seraient dues à un phénomène de catalyse électrophile intramoléculaire schématisé ci-dessous :



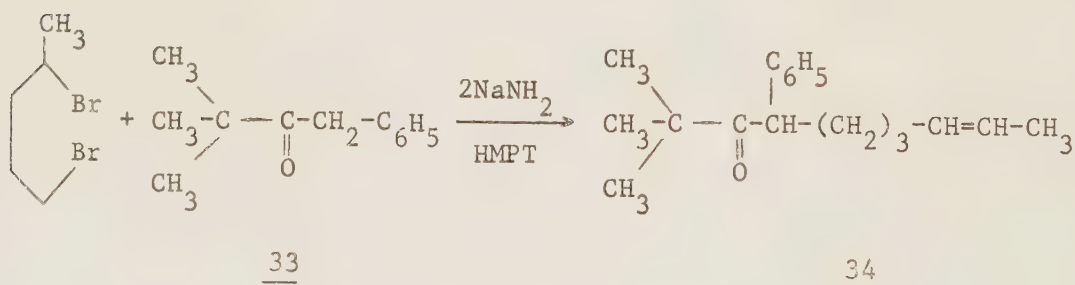
Il est donc plausible que dans notre cas où l'anion intermédiaire, du même type que 23 (voir chapitre I) favorable à un mécanisme intramoléculaire, réponde à un tel processus de catalyse électrophile ne permettant pas la O - alkylation, qui conduirait d'ailleurs dans ce cas, à un cycle à sept éléments, peu stable.

Enfin, nous avons voulu vérifier que dans des modèles du type de 23, ici I' et II', la gêne stérique au niveau du groupement CO-alkyle était déterminante dans l'orientation stéréochimique de la réaction.

Pour cela, nous avons tenté de condenser le dibromo-1,4 pentane sur la tertiobutylbenzylcétone 33. Nous avons tout d'abord synthétisé en adaptant le mode opératoire décrit par J.E. DUBOIS et Coll. (71) à propos de la préparation de l'hexaméthylacétone. L'action du chlorure de tertiobutylmagnésium, en milieu éther anhydre, sur le chlorure de phénylacétyle en présence de chlorure cuivreux et de poudre de cuivre réduit, conduit à 33 avec un rendement voisin de 50%.



La réaction de condensation du dibromo-1,4 pentane sur 33, a été tentée à 80° pendant 24 H, dans le toluène, le DMSO et l'HMPT en présence d'amidure de sodium, puis dans le tertiobutanol tertiobutanolate de potassium. Nous n'avons jamais obtenu de dérivé cyclique. Seul le composé de monocondensation 34, identifié par RMN, a été mis en évidence à côté de quantités plus ou moins grandes des composés de départ.



Ceci montre bien que le facteur stérique reste dans ce genre de cyclisation un élément déterminant.

CONCLUSION



On peut donc dire que dans l'ensemble le remplacement de la fonction nitrile dans le phénylacétonitrile par un groupement -COCH_3 , n'implique aucune modification significative dans la réaction de condensation sur le dibromo-1,4 pentane. Les modèles proposés dans le chapitre I rendent compte ici encore des résultats notés. Les facteurs importants restent donc d'une part les effets stériques et d'autre part la délocalisation de la charge anionique. Le solvant guide ces effets et de ce fait oriente la stéréochimie de ces réactions $\alpha\alpha'$ diastéréogènes.

Seule la condensation du dibromo-1,2 propane sur le phénylacétonitrile, conduisant à des cycles très tendus, n'obéit pas à ces effets. Nous avons vu que dans ce cas la notion du recouvrement maximum des orbitales impliquées dans l'étape de la cyclisation prime sur les autres facteurs.

PARTIE EXPERIMENTALE



Indications générales

Points de fusion. -

Les points de fusion (F) non corrigés ont été déterminés en capillaires à l'aide de l'appareil du Dr. TOTTOLI.

Chromatographie en phase vapeur (C.P.V). -

Les chromatographies analytiques ont été effectuées sur un appareil PERKIN-ELMER, modèle F 11, équipé d'un détecteur à ionisation de flamme, gaz vecteur : azote.

La longueur des trois types de colonne utilisée : carbowax 20 M, Silicone gum rubber SE 30, 2-cyano éthyl silicone XE 60, est de deux mètres.

Spectres infrarouge (I.R). -

Les spectres I.R ont été déterminés au moyen d'un spectrophotomètre PERKIN-ELMER, modèle 457, en film ou en solution dans le tétrachlorure de carbone.

Spectres de résonance magnétique nucléaire (R.M.N). -

Les spectres de R.M.N ont été enregistrés, soit sur un appareil VARIAN A-60, soit sur un appareil VARIAN HA-100, en solution dans CCl_4 , CDCl_3 ou C_6D_6 en utilisant le T.M.S comme référence interne.

Dans la description des spectres, les symboles suivants ont été utilisés :

s = singulet d = doublet t = triplet m = massif

I. - CYCLISATIONS DE DERIVES DIBROMES SUR LE PHENYLACETONITRILE

=====

A. - PREPARATION DES DERIVES DIBROMES. -

(Le dibromo-1,3 butane et le dibromo-1,4 pentane sont commerciaux (FLUKA A.G.)).

1. - Dibromo-1,2 propane 1. -

Ce composé a été synthétisé par J. RANFAING (73) selon la méthode décrite par MOUNEYRAT (64). A un mélange de bromure de propyle normal (246 g, 2 moles) et de brome (220 g, 2 moles) chauffés à 45-50° on ajoute en mince filet 75 g d'une solution de bromure d'aluminium dans du brome (25 g de AlBr_3 , 50 g de Br_2). La température est maintenue jusqu'à la fin de l'absorption du brome (disparition des vapeurs rousses dans le ballon).

Le mélange réactionnel est versé dans l'eau glacée additionnée d'acide bromhydrique. La couche organique est séparée, lavée au thiosulfate de sodium à 10%, à l'eau, à la potasse à 1%, puis entraînée à la vapeur. Par distillation sous vide on récupère 280 g de dibromo-1,2 propane. Rendement = 70%, $E_b_2 = 42 - 47^\circ$.

- RMN en solution dans CCl_4
- groupement méthyle:d à $\delta = 1,82$ ppm ($J = 6\text{Hz}$).
- CH_2Br et CHBr:m à $\delta = 3,93$ ppm.

2. - Dibromo-1,4 hexane 4. -

(Sur les deux méthodes utilisées, nous ne décrivons ici que celle qui nous a donné le meilleur rendement.

a. - Dichloro-2,3 tétrahydrofuranne. -

Ce composé est préparé selon les indications de NORMANT (47). On fait barbotter pendant 24 heures un courant de chlore sec dans du tétrahydrofuranne fraîchement distillé. Durant toute la réaction, la température est maintenue au-dessous de 35°C.

Ainsi traités, 216 g de tétrahydrofuranne dilués dans 200 ml de tétrachlorure de carbone en présence d'iode, conduisent après distillation sous vide, à 300 g de dichloro-2,3 tétrahydrofuranne ($Eb_{23} = 65 - 70^{\circ}C$), soit un rendement de 71%.

Le produit, suffisamment pur pour la suite, est utilisé tel quel.

b. - Ethyl-2 chloro-3 tétrahydrofuranne. -

Nous avons synthétisé ce produit, en suivant le mode opératoire donné par NORMANT (47) et repris par L. CROMBIE et S.H. HARPER (48).

68 g (0,482 moles) de dichloro-2,3 tétrahydrofuranne traités par le réactif de GRIGNARD, préparé à partir de 79 g (0,724 moles) de bromure d'éthyle anhydre, donnent 56,5 g de cis et de trans éthyl-2 chloro-3 tétrahydrofuranne ($Eb_{21} = 60 - 68^{\circ}C$) avec un rendement de 85%.

On utilise pour la suite, le mélange des deux isomères.

RMN en solution dans CCl_4

groupement éthyle t à $\delta = 0,97$ ppm ($J = 7Hz$)

q à $\delta = 1,60$ ppm ($J = 7Hz$)

c. - n - Hexène-3, ol-1. -

Ce dérivé est obtenu, toujours selon le processus indiqué par L. CROMBIE et S.H. HARPER, sous forme des deux isomères cis et trans.

0,65 atome gramme de sodium pulvérisé et recouvert d'éther anhydre, est traité par 40 g (0,296 moles) d'éthyl-2 chloro-3 tétrahydrofuranne (cis et trans). La réaction très exothermique conduit, après distillation du résidu organique convenablement traité, à 20,5 g de n-hexène-3 ol-1 $Eb_{20} = 72 - 75^{\circ}$; rendement 70%.

RMN, en solution dans CCl_4

groupement éthyle : $-CH_2-(CH_3)$ t à $\delta = 0,97$ ppm ($J = 7Hz$)

$-(CH_2)-CH_3$ m à $\delta = 2,13$ ppm

groupement $(CH_2)-OH$ t à $\delta = 3,50$ ppm ($J = 7Hz$)

groupement hydroxyle S à $\delta = 4,04$ ppm

protons éthyléniques m à $\delta = 5,40$ ppm

IR en solution dans CCl_4

$\nu(\text{O-H})$ liés entre 3000 et 3600 cm^{-1}
libres à 3600 cm^{-1}

d. - Dibromo-1,4 hexane 4. -

100 g d'hexène-3 ol-1 (1 mole) sont ajoutés goutte à goutte à une solution d'acide bromhydrique fumant, constituée de 780 cm^3 de cet acide à 66% et de 240 cm^3 d'eau.

Une agitation efficace est nécessaire. L'addition terminée, le mélange réactionnel est chauffé 5 heures à $60 - 80^\circ\text{C}$. L'agitation est ensuite prolongée 12 heures à température ambiante. Après décomposition à l'eau glacée, le mélange est extrait à l'éther. La couche organique séchée sur sulfate de sodium anhydre, est distillée sous vide après évaporation de l'éther.

On obtient 195 g de dibromo-1,4 hexane passant à $105 - 106^\circ$ sous 15 - 16 mm, soit un rendement de 80%.

CPV colonne SE 30 150° un pic unique

RMN en solution dans CCl_4

groupement éthyle	$-\text{CH}_2 - (\text{CH}_3)$	t à $\delta = 1,06 \text{ ppm}$	$J = 7 \text{ Hz}$
groupement	$-\underset{ }{\text{CH}} - \text{Br}$	m à $\delta = 3,9 \text{ ppm}$	
groupement	$-\text{CH}_2 - \text{Br}$	m à $\delta = 3,38 \text{ ppm}$	

3. - Dibromo-1,4 méthyl-2 butane 24. -

86 g (1 mole) de méthyl-3 tétrahydrofuranne sont ajoutés lentement à un mélange en agitation de 1020 ml d'acide bromhydrique 48% et 296 ml d'acide sulfurique concentré.

Le mélange réactionnel est chauffé à 60°C pendant 5 heures et ensuite abandonné 12 heures à température ambiante. Après décomposition à l'eau glacée, la couche organique est extraite à l'éther, lavée au thiosulfate de sodium à 10%, à l'eau, puis séchée sur sulfate de sodium anhydre. Le solvant une fois chassé on recueille à la distillation sous vide, $\text{Eb}_{15} = 85 - 90^\circ\text{C}$, 185 g de dibromo-1,4 méthyl-2 butane, soit un rendement de 80%.

RMN en solution dans CCl_4 :

groupement méthyle d à $\delta = 1,12$ ppm (J = 6Hz)
 groupement $-\text{CH}_2-\text{Br}$ m centré à $\delta = 3,2$ ppm
 groupements méthyléniques m centré à $\delta = 2$ ppm

4. - Dibromo-1,4 méthyl-4 pentane 26. -

a. - Méthyl-4 pentanediol-1,4. -

Ce diol a été préparé selon la méthode décrite par G. GAMBONI, H. SCHINZ et A. ESCHENMOSER (61), par action du bromure de méthylmagnésium sur la γ -butyrolactone en milieu éther anhydre.

A partir de 2,6 moles de bromure de méthylmagnésium et de 86 g (1 mole) de γ -butyrolactone, on obtient (extraction à l'éther en continu pendant 3 jours) 88 g de méthyl-4 pentanediol-1,4 soit un rendement voisin de 75%.

IR en film ; $\nu(\text{O-H})_{\text{lié}}$ - entre 3000 et 3600 cm^{-1}

RMN en solution dans CDCl_3

groupements méthyles s à $\delta = 1,22$ ppm
 groupement $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ m centré à $\delta = 1,6$ ppm
 groupement $-\text{CH}_2-\text{OH}$ m centré à $\delta = 3,61$ ppm
 groupement hydroxyle s à $\delta = 3,78$ ppm

- analyse : $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_2$

% calculé	C - 60,98	H - 11,94	O - 27,08
% trouvé	60,25	11,95	27,80

b. - Dibromo-1,4 méthyl-4 pentane 26. -

Préparé selon la méthode utilisée par L. RUZICKA et M. LIGUORI (62) en traitant à 0°C 24 g de méthyl-4 pentanediol-1,4 par 120 cm^3 d'acide bromhydrique 66%. Après distillation sous vide on récupère 43 g de dibromo-1,4 méthyl-4 pentane, $\text{Eb}_{15} = 90 - 92^\circ\text{C}$, rendement = 80%.

RMN en solution dans CCl_4

groupements méthyles s à $\delta = 1,75$ ppm
 groupements $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ m à $\delta = 2,05$ ppm
 groupements $-\text{CH}_2-\text{Br}$ t centré à $\delta = 3,40$ ppm

B. - CONDENSATION DE DERIVES DIBROMES SUR LE PHENYLACETONITRILE. -

Nous donnerons ici un mode opératoire général de la condensation et nous indiquerons les caractéristiques physiques et spectrales de chacun des composés obtenus.

a. - Mode opératoire général de la condensation. -

A 0,2 mole d'agent alkylant (amidure de sodium par exemple) dans 100 ml de solvant anhydre sont additionnés sous courant d'azote, 11,7 g (0,1 mole) de phénylacétonitrile. Après une heure d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est porté à la température désirée. On ajoute goutte à goutte 0,1 mole de dérivé dibromé. On poursuit l'agitation en température, durant un temps variant de 5 minutes à 72 h, (généralement 24 h). Après décomposition du mélange froid par l'eau glacée et extraction à l'éther, on lave successivement la couche organique à l'acide chlorhydrique 10%, au thiosulfate de sodium 10%, à l'eau jusqu'à neutralité.

Lorsque la condensation est faite dans le but d'analyser les quantités respectives de diastéréoisomères selon le solvant utilisé dans la réaction, le dosage est pratiqué sur le mélange réactionnel brut ainsi obtenu et soigneusement filtré. Les proportions relatives des stéréoisomères sont déterminées selon le cas par RMN ou CPV (colonnes SE 30 et XE 60 de 2 M, gaz vecteur azote). Nous rappelons dans le tableau ci-dessous où sont reportés les résultats selon les produits :

Nom du produit obtenu dans la cyclisation sur le phénylacétonitrile	N° du tableau où sont reportés les résultats	page du texte où se situe le tableau
méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarbonitrile	4 et 5	20 - 21
éthyl-2 - -	8	31
méthyl-3 - -	9	39
méthyl-2 pX phényl-1 cyclopentanecarbonitrile	11	44
diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentanecarbonitrile	10	42
méthyl-2 phényl-1 cyclopropanecarbonitrile	12	49
méthyl-2 phényl-1 cyclobutanecarbonitrile	13	53

Lorsque la cyclisation est faite dans un but de synthèse, le solvant utilisé est généralement celui qui offre à la fois un bon rendement et une bonne stéréosélectivité (toluène ou éther diéthylique par exemple). Le produit brut est alors distillé sous vide. Nous donnons ci-dessous les caractéristiques physiques et spectrales de chaque type de nitrile cyclique isolé.

a. - Méthyl-2 phényle-1 cyclopentanecarbonitrile 7. -

La réaction effectuée dans le toluène à 110° donne 60% de rendement. $E_b_2 = 125 - 127^{\circ}\text{C}$.

CPV, colonne SE 30, 130° , indique la présence de l'isomère cis.

IR, en solution dans CCl_4 $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ à 2235 cm^{-1}
 $\nu(\text{C}=\text{C})$ à 1600 cm^{-1} (phényle)

RMN, en solution dans CCl_4

groupement méthyle d à $\delta = 0,64\text{ ppm}$ ($J = 7\text{Hz}$) correspond à l'isomère cis (méthyl-phényle).

groupement cyclopentyle m centré à $\delta = 2,1\text{ ppm}$

groupement phényle s à $\delta = 7,35\text{ ppm}$

b. - Ethyl-2 phényle-1 cyclopentanecarbonitrile 20. -

La réaction est effectuée dans l'alcool tertibutylique à 80°C (avec tBuOK); rendement 58%.

CPV (colonne XE 60 - 170°C de 2 M gaz vecteur azote) indique la présence des isomères cis et trans à raison de 80% et 20%.

IR, en solution dans CCl_4 $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ à 2230 cm^{-1}
 $\nu(\text{C}=\text{C})$ à 1600 cm^{-1}

RMN, en solution dans CCl_4

groupement éthyle ($-\text{CH}_3$) t centré à $\delta = 0,81\text{ ppm}$ ($J = 7\text{Hz}$)

groupement phényle m à $\delta = 7,25\text{ ppm}$

c. - Méthyl-3 phényl-1 cyclopentanecarbonitrile 25. -

La réaction est effectuée dans le toluène - amidure de sodium à 110°C, rendement 55% $E_b_2 = 120 - 125^\circ\text{C}$.

CPV (colonne XE 60, 180°C, de 2 M gaz vecteur azote) révèle la présence de deux isomères cis et trans dont les proportions sont sensiblement identiques

IR, film : $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ à 2235 cm^{-1}
 $\nu(\text{C}=\text{C})$ à 1600 cm^{-1}

RMN, en solution dans CCl_4

groupement méthyle d dédoublé : a) - à $\delta = 1,11\text{ ppm}$
b) - à $\delta = 1,17\text{ ppm}$

groupement cyclopentyle m centré à $\delta = 2,2\text{ ppm}$

groupement phényle m centré à $\delta = 7,33\text{ ppm}$

d. - Diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentanecarbonitrile 28. -

La réaction est réalisée en présence d'HMPT - amidure de sodium à 170°C, on obtient à la décomposition un mélange (CPV SE 30, 2 M, 150°C) constitué de 65% de diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentanecarbonitrile et de 35% de produit monocondensé (méthyl-6 phényl-2 heptène-5 nitrile). Le composé désiré est obtenu pur après hydrolyse alcaline (potasse - diéthylène glycol à 150°C) du dérivé de monocondensation.

CPV (colonne SE 30, 2 M, 150°C) donne 1 pic unique

IR, en solution dans CCl_4 $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ à 2225 cm^{-1}
 $\nu(\text{C}=\text{C})$ à 1600 cm^{-1}

RMN, en solution dans CCl_4

groupements méthyles s à $\delta = 0,60\text{ ppm}$ et à $\delta = 1,21\text{ ppm}$

groupement cyclopentyle m centré à $\delta = 2,1\text{ ppm}$

groupement phényle s à $\delta = 7,24\text{ ppm}$

e. - Méthyl-2 phényl-1 cyclopropanecarbonitrile. -

La réaction est réalisée dans l'éther diéthylique - amidure de sodium à reflux, rendement 40%, $E_b_{0,05} = 100 - 104^\circ$ (ce produit a été préparé par J. RANFAING (73)).

CPV (colonnes SE 30, XE 60, 2 M, 120°C) 1 pic unique après distillation sur colonne NESTER et FAUST.

IR, en solution dans CCl_4 $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ à 2235 cm^{-1}

- Analyse : $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}$

% calculé	C 84,04	H 7,05	N 8,91
% trouvé	84,26	7,14	9,17

RMN, en solution dans CCl_4 (HA - 100)

groupements méthyles s à $\delta = 1,35\text{ ppm}$ (pour l'isomère trans)

d à $\delta = 0,68\text{ ppm}$ ($J = 6\text{ Hz}$) (isomère cis)

f. - Méthyl-2 phényl-1 cyclobutanecarbonitrile. -

La réaction est réalisée dans le toluène - amidure de sodium à 60°C, rendement 68%.

CPV (colonnes SE 30 et XE 60, 2 M, 130°C) 2 pics correspondent aux isomères cis et trans (90 - 10%).

IR, en solution dans CCl_4 $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ à 2235 cm^{-1}

RMN, en solution dans CCl_4

groupement méthyle d à $\delta = 0,65\text{ ppm}$ ($J = 6\text{ Hz}$) (isomère cis)

d à $\delta = 1,35\text{ ppm}$ - (isomère trans)

groupement phényle s à $\delta = 7,35\text{ ppm}$

b. - Cyclisation effectuée dans le DMSO en utilisant la soude aqueuse ou la potasse à 50% comme agent basique. -

Pour cycliser le dibromo-1,4 pentane par exemple sur le phénylacétonitrile en présence de soude ou de potasse aqueuse, nous avons utilisé la méthode de R.H. PERRY et L.B. TARANKO (38). A 100 ml de DMSO et 6 g du dérivé dibromé agités fortement, sont ajoutés simultanément 32 g de soude (ou la quantité équivalente de potasse) aqueuse à 50%, et 11,7 g de (0,1 mole) de phénylacétonitrile de telle sorte que la température se stabilise entre 45 - 50°C.

18 g de dibromo-1,4 pentane, par exemple, sont ensuite ajoutés. Après une agitation d'une heure à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué dans 250 ml d'eau, on extrait avec des portions de 100 ml de benzène et une portion de 100 ml d'éther. La couche organique est successivement lavée par des solutions saturées de bicarbonate de sodium et

de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de sodium anhydre. Le solvant chassé on récupère le mélange de nitrile 7A et 7B.

c. - Cyclisation du phényl-2 bromo-6 heptanenitrile 16. -

(Nous verrons plus loin sa préparation).

La technique expérimentale est identique à celle utilisée dans la cyclisation de dérivés dibromés sur le phénylacétonitrile ; dans ce cas nous n'utilisons que 0,05 mole d'agent basique.

II. - REACTIONS DE MONOCONDENSATION SUR LE PHENYLACETONITRILE ET SES DERIVES

=====

A. - REACTIONS DE MONOALKYLATION DE DERIVES DIBROMES SUR LE CYANO-

PHENYLACETATE D'ETHYLE. -

1. - Cyanophénylacétate d'éthyle. -

Nous l'avons préparé selon la méthode de F.C. HORNING et A.F. FINELLI (72).

A partir de 117 g (1 mole) de phénylacétonitrile, on obtient, après distillation sous vide, 140 g de cyanophénylacétate d'éthyle chromatographiquement pur, rendement 80%.

IR, en solution dans CCl_4 $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ à 2265 cm^{-1}
 $\nu(\text{C}=\text{O})$ à 1750 cm^{-1}

RMN, en solution dans CCl_4

groupement o-éthyle	t à $\delta = 1,22\text{ ppm}$
	q à $\delta = 4,36\text{ ppm}$
proton tertiaire	s à $\delta = 4,95\text{ ppm}$
groupement phényle	s à $\delta = 7,72\text{ ppm}$

2. - Monoalkylation de dérivés dihalogénés sur le cyanophénylacétate d'éthyle. -

Nous donnerons comme exemple l'action du dibromo-1,4 pentane sur ce dérivé. Les condensations des autres dérivés dibromés sont en tout

point analogues. Nous ne donnerons dans ces derniers cas que les caractéristiques physiques et spectrales des produits obtenus.

a. - Phényl-2 cyano-2 bromo-6 heptanoate d'éthyle 18. -

Notons que le cyanophénylacétate d'éthyle a été traité par le dibromo-1,4 pentane dans quatre milieux différents.

On verse lentement, sous courant d'azote sec, 38 g (0,2 mole) de cyanophénylacétate d'éthyle sur 0,2 mole d'agent basique (tertiobutylate de sodium ou de potassium, amidure de sodium) dispersée dans 200 ml de solvant rigoureusement anhydre (alcool tertibutylique, toluène, DMF, HMPT), sont ensuite ajoutés lentement 46 g de dibromo-1,4 pentane. Le mélange est chassé avec précaution sous vide poussé, le résidu est décomposé à l'eau puis extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau jusqu'à neutralité et séchée sur sulfate de sodium anhydre. Le solvant est évaporé, le produit réactionnel brut ainsi obtenu ne peut être distillé.

En milieu toluène - amidure de sodium après 24 heures de chauffage à 110° on isole, avec un très faible rendement (10%), l'ester éthylique de l'acide phényl-2 cyano-2 bromo-6 heptanoïque.

En milieu tertibutylate de sodium ou de potassium - alcool tertibutylique (24 h à 80°), le même produit est obtenu avec un rendement de 75%. Ce composé est purifié par chromatographie préparative sur plaque. *Kieselgel F 254 MERCK*, éluant hexane - éther de pétrole 80 - 20).

IR, en solution dans CCl_4 $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ à 2260 cm^{-1}
 $\nu(\text{C}=\text{O})$ à 1745 cm^{-1}

RMN, en solution dans CCl_4

groupement o-éthyle	t à $\delta = 1,23$ ppm ($J = 7\text{Hz}$)
	q à $\delta = 4,2$ ppm -
groupement méthyle	d à $\delta = 1,61$ ppm -
$-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$	m centré à $\delta = 1,75$ ppm
proton tertiaire	m centré à $\delta = 2,1$ ppm
groupement phényle	m centré à $\delta = 7,4$ ppm

b. - Phényl-2 heptène-5 nitrile 17. -

Le phényl-2 cyano-2 bromo-6 heptanoate d'éthyle est ensuite decarboxylé et dibromé par la potasse alcoolique à reflux, selon la méthode de R. DELABY, P. REYNAUD et F. LILY (41) pour donner le phényl-2 heptène-5

nitrile avec un rendement de 90%.

- Analyse : $C_{16}H_{19}N$

% calculé	C-84,16	H-8,16	N-7,56
% trouvé	84,14	8,23	7,80

IR, en solution dans CCl_4 $\nu(C\equiv N)$ à 2258 cm^{-1}
 $\nu(C=C)$ à 1600 cm^{-1}

RMN, en solution dans CCl_4

groupement méthyle	m à $\delta = 1,63\text{ ppm}$
$-CH_2 - CH_2 -$	m à $\delta = 1,95\text{ ppm}$
proton tertiaire	t à $\delta = 3,7\text{ ppm}$ ($J = 7\text{ Hz}$)
protons éthyléniques	m à $\delta = 5,4\text{ ppm}$
groupement phényle	s à $\delta = 7,28\text{ ppm}$

En présence de DMF et d'amidure de sodium. Le phényl-2 cyano-2 bromo-6 heptanoate d'éthyle se forme initialement. Instable dans ce milieu, il se décarboxyle en partie et se débrome spontanément pour conduire à un mélange de phényl-2 heptène-5 nitrile et de cyano-2 phényl-2 heptène-5 oate d'éthyle en quantités sensiblement égales.

c. - Phényl-2 bromo-6 heptanenitrile. 16. -

Un mélange de 16,9 g (0,05 mole) de phényl-2 cyano-2 bromo-6 heptanoate d'éthyle dissout dans 100 ml d'alcool éthylique absolu et de 5,6 g de potasse (0,1 mole) est agité à température ambiante pendant 12 h.

Le solvant est chassé sous vide, le résidu est dilué dans 50 ml d'eau. Après extraction à l'éther, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre. Par évaporation du solvant on obtient 12 g de phényl-2 bromo-6 heptanenitrile contenant environ 5% d'oléfine, rendement 90%.

- Analyse : $C_{13}H_{16}NBr$

% calculé	C-58,64	H-6,01	N-5,26	Br-30,07
% trouvé	58,87	6,03	5,17	30,10

RMN, en solution dans CCl_4

proton tertiaire	$\begin{array}{c} C_6H_5 \\ \\ CH- \\ \\ CN \end{array}$	t à $\delta = 3,60\text{ ppm}$ ($J = 7\text{ Hz}$)
------------------	--	--

proton tertiaire : $\begin{array}{c} \text{Br} \\ \diagup \\ -\text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ q à $\delta = 3,80$ ppm ($J = 7\text{Hz}$)

groupement méthyle d à $\delta = 1,60$ ppm ———
 $-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$ m à $\delta = 1,70$ ppm
 groupement phényle s à $\delta = 7,20$ ppm

Dans la réaction de monocondensation du dibromo-1,4 hexane et du dibromo-1,3 butane sur le cyanophénylacétate d'éthyle, seul le tertio-butylate de potassium dans l'alcool tertibutylique est utilisé, la réaction conduit à l'ester éthylique correspondant. Ce dérivé est immédiatement décarboxylé et débromé en présence de potasse alcoolique à chaud. On obtient le dérivé oléfinique dont nous donnons ci-dessous les caractéristiques pour les réactions étudiées. En ce qui concerne le dibromo-1,4 méthyl-4 pentane la réaction faite dans l'HMPT - amidure de sodium mène directement au méthyl-6 phényle-2 heptène-5 nitrile.

d. - Phényle-2 octène-5 nitrile. -

CPV (colonne XE 60, 2 M, 190°C) 1 pic unique

IR, en solution dans CCl_4 $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ à 2260 cm^{-1}
 $\nu(\text{C}=\text{C})$ à 1600 cm^{-1}

RMN, en solution dans CCl_4

groupement éthyle t à $\delta = 0,98$ ppm ($J = 7\text{Hz}$)
 groupements méthylènes m centré à $\delta = 1,90$ ppm
 proton tertiaire t à $\delta = 3,73$ ppm ($J = 7\text{Hz}$)
 protons éthyléniques m centré à $\delta = 5,40$ ppm
 groupement phényle s à $\delta = 7,32$ ppm

e. - Méthyl-6 phényle-2 heptène-5 nitrile 27. -

Rendement 75%, $\text{Eb}_{0,5} = 130^\circ\text{C}$

CPV (colonne XE 60, 2 M, 180°C, gaz vecteur azote) 1 pic unique

IR, en solution dans CCl_4 $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ à 2240 cm^{-1}
 $\nu(\text{C}=\text{C})$ à 1600 cm^{-1}

RMN, en solution dans CCl_4

groupements méthyles s à $\delta = 1,56$ ppm et $\delta = 1,66$ ppm
 groupements méthylènes m centré à $\delta = 2,0$ ppm

proton tertiaire	t à $\delta = 3,75$ ppm	(J = 7Hz)
proton éthylénique	t à $\delta = 5,1$ ppm	-
groupement phényle	s à $\delta = 7,32$ ppm	

f. - Phényl-2 hexène-4 nitrile. -

Rendement 60%.

CPV (colonne XE 60, 2 M, 160°C, gaz vecteur azote) 1 pic unique
IR, en solution dans CCl_4 $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ à 2240 cm^{-1}
 $\nu(\text{C}=\text{C})$ à 1600 cm^{-1}

RMN, en solution dans CCl_4

groupement méthyle (les isomères cis et trans apparaissent)

	d à $\delta = 1,15$ ppm	J = 7Hz
	d à $\delta = 1,20$ ppm	J = 7Hz
proton tertiaire	t à $\delta = 3,80$ ppm	-
protons éthyléniques	m à $\delta = 5,55$ ppm	
groupement phényle	s à $\delta = 7,20$ ppm	

B. - REACTIONS DE MONOALKYLATION SUR L'ETHYL-2 ET L'ISOPROPYL-2 PHENYL-

ACETONITRILE. -

1. - Monocondensation compétitive des bromures d'éthyle et d'isopropyle
sur l'éthyl-2 phénylacétonitrile. -

A 3,9 g (0,1 mole) d'amidure de sodium dans 100 ml de solvant (toluène ou HMPT) sont additionnés sous courant d'azote 14,5 g (0,1 mole) d'éthyl-2 phénylacétonitrile. Après 15 minutes d'agitation à température ambiante, on ajoute goutte à goutte un mélange constitué de 11,9 g (0,1 mole) de bromure d'éthyle et de bromure d'isopropyle. Le mélange réactionnel est ensuite porté 24 heures à 110°. On décompose à l'eau le milieu préalablement revenu à 25°C. Après extraction à l'éther on isole, dans le toluène, un mélange brut fait de 85% de diéthyl-2,2 phénylacétonitrile et de 15% d'éthyl-2 isopropyl-2 phénylacétonitrile, et de 72% et 28% respectivement de ces produits dans l'HMPT. (Analyse faite par CPV, colonnes SE 30 et XE 60 de 2 M, T = 130°C, gaz vecteur azote), rendement global 70%.

Spectres RMN des échantillons authentiques en solution dans CCl_4 .

a. - Du diéthyl-2,2 phénylacétonitrile. -

groupement éthyle ($-\text{CH}_3$)	t à $\delta = 0,85$ ppm	(J = 7Hz)
($-\text{CH}_2-$)	m à $\delta = 1,90$ ppm	
groupement phényle	s à $\delta = 7,28$ ppm	

b. - De l'éthyl-2 isopropyl-2 phénylacétonitrile. -

groupement isopropyle ($-\text{CH}_3$)	d à 0,68 ppm et 1,16 ppm	(J = 7Hz)
groupement éthyle ($-\text{CH}_3$)	t à 0,70 ppm	(J = 7Hz)
groupement phényle	s à 7,28 ppm	

2. - Monocondensations compétitives des bromures d'éthyle et d'isopropyle sur l'isopropyl-2 phénylacétonitrile puis sur le cyanophénylacétate d'éthyle. -

Ces réactions ont été réalisées selon le mode opératoire précédemment décrit. Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau 9 (chapitre I page 39).

Nous reportons ci-dessous le spectre de RMN du diisopropyl-2,2 phénylacétonitrile dans CCl_4 .

groupements isopropyles ($-\text{CH}_3$)	d à $\delta = 0,70$ ppm
	et 1,0 ppm (J = 7 Hz).
proton tertiaire	m à $\delta = 2,42$ ppm
groupement phényle	s à $\delta = 7,28$ ppm

REMARQUE :

Les dérivés du phénylacétonitrile dialkylés symétriquement ont été préparés par alkylation directe du phénylacétonitrile en présence de deux moles d'amidure de sodium et d'halogénure d'alkyle pour une de phénylacétonitrile. Ainsi ont été obtenus le diéthyl et le diisopropyl-2,2 phénylacétonitrile.

Les dérivés monoalkylés (monoéthylé et monoisopropylé) sont préparés par condensation, en présence d'amidure de sodium, de l'halogénure d'alkyle correspondant sur le cyanophénylacétate d'éthyle lui-même obtenu selon les indications de F.C. HÖRNING et A.F. FINELLI (72). Tous les composés sont utilisés en quantité équimoléculaire. Le produit résultant est ensuite décarboxylé en présence de potasse alcoolique, selon la méthode de R. DELABY, P. REYNAUD et F. LILY (41) pour conduire au composé souhaité avec un rendement voisin de 75%.

L'éthyl-2 isopropyl-2 phénylacétonitrile est synthétisé par action du bromure d'isopropyle sur l'éthyl-2 phénylacétonitrile en présence d'amidure de sodium.

III. - SYNTHÈSE DES ALKYL-2 PHENYL-1 CYCLOALKYLKETONES. -

==--==--==

A. - PRÉPARATION À PARTIR DES NITRILES CORRESPONDANTS. -

Nous donnerons le mode opératoire général de chaque étape conduisant aux cétones. Les caractéristiques physiques et spectrales de chaque produit sont reportées.

1. - Acide alkyl-2 phényl-1 cycloalcane carboxylique. -

1 mole d'alkyl-2 phényl-1 cycloalcanecarbonitrile est hydrolysée en présence de 2 moles de potasse et 1200 ml de diéthylèneglycol en portant 5 heures à 150°C. La phase aqueuse récupérée est acidifiée à l'acide sulfurique 30% et extraite à l'éther. La couche étherée, séchée sur chlorure de calcium, le solvant est chassé. On recueille l'acide alkyl-2 phényl-1 cycloalcanecarboxylique avec un rendement voisin de 50%. Les isomères cis et trans sont tout d'abord obtenus (~ 90% - 10% ou 10% - 90% selon les proportions relatives en isomère du nitrile de départ).

Après recristallisations jusqu'à point de fusion constant dans un mélange éther-éther de pétrole (50-50), un seul isomère est obtenu.

a. - Acide méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique 9. -

F = 91°C (isomère cis méthyl - phényl)

- Analyse : $C_{13}H_{16}O_2$

% calculé	C-76,43	H-7,90	O-15,67
% trouvé	76,40	7,89	15,71

IR, en solution dans CCl_4 $\nu(C=O)$ à 1700 cm^{-1}

RMN, en solution dans CCl_4

groupement méthyle d à $\delta = 0,62$ ppm ($J = 7$ Hz) (isomère cis)

groupement cyclopentyle m centré à $\delta = 2,1$ ppm

groupement phényle s à $\delta = 7,25$ ppm

b. - Acide éthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique 21. -

F = 101°C (isomère cis)

IR, en solution dans CCl_4 $\nu(\text{C=O})$ à 1700 cm^{-1}

RMN, en solution dans CCl_4

groupement éthyle t à $\delta = 0,83$ ppm ($J = 7\text{Hz}$)

groupement phényle m à $\delta = 7,20$ ppm

c. - Acide méthyl-2 phényl-1 cyclopropanecarboxylique. -

F = 132°C (isomère cis)

- Analyse : $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$

% calculé	C-74,97	H-6,86	O-16,17
% trouvé	73,70	6,83	16,25

IR, en solution dans CCl_4 $\nu(\text{C=O})$ à 1685 cm^{-1}

RMN, en solution dans CCl_4

groupement méthyle d à $\delta = 1,35$ ppm ($J = 6\text{Hz}$)

groupement cyclopropyle m centré à $\delta = 1,43$ ppm

groupement phényle s à $\delta = 7,18$ ppm

2. - Acide méthyl-2 cyclohexyl-1 cyclopentanecarboxylique 14. -

1 g ($5 \cdot 10^{-3}$ moles) d'acide méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique est dissout dans 10 ml d'acide acétique glacial contenant 0,1 g de platine ADAMS. Le mélange est agité à température ambiante, pendant 12 heures, sous une pression de 100 kg/cm^2 d'hydrogène. Après extraction à l'alcool éthylique, le solvant et l'acide acétique sont distillés sous vide. Cette hydrogénation catalytique conduit, avec un rendement de 96%, à l'acide méthyl-2 cyclohexyl-1 cyclopentanecarboxylique de point de fusion 88 - 89°C.

- Analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2$

% calculé	C-74,24	H-10,54	O-15,22
% trouvé	74,29	10,60	15,21

IR, en solution dans CCl_4 $\nu(\text{C=O})$ à 1690 cm^{-1}

RMN, en solution dans CDCl_3

groupement méthyle d à $\delta = 0,90$ ppm ($J = 7\text{Hz}$)

groupement cyclohexyle m centré à $\delta = 1,45$ ppm

groupement cyclopentyle m centré à $\delta = 2,15$ ppm

3. - Chlorure des acides alkyl-2 phényl-1 cycloalkanecarboxyliques. -

0,1 mole d'acide alkyl-2 phényl-1 cycloalkanecarboxylique est traitée à l'abri de l'humidité par 0,2 mole de chlorure de thionyle. Le mélange est laissé 12 heures à température ambiante. Le chlorure de thionyle est distillé à pression ordinaire, ainsi que les 5 ml de benzène anhydre ensuite ajoutés. Après distillation sous vide du chlorure d'acide, le produit est recueilli avec un rendement de l'ordre de 90-95%.

4. - Alkyl-2 phényl-1 cycloalkylalkylcétone. -

La méthode générale utilisée, consiste à traiter le chlorure d'acide par l'organocadmien approprié. Partant des isomères cis ou trans, on obtient la cétone isomère qui correspond.

0,15 mole de magnésium recouvert de 150 ml d'éther anhydre sont traités par 0,15 mole d'halogénure d'alkyle dilué dans 150 ml d'éther anhydre. Après 1 h d'agitation le mélange est refroidi, et traité par 0,075 mole de chlorure de cadmium ajouté par petites quantités. L'éther remplacé par 300 ml de benzène anhydre, on additionne 0,15 mole de chlorure d'acide. Le mélange est porté à reflux pendant 2 heures et l'agitation est maintenue à température ambiante 24 heures de plus.

Après décomposition à l'acide chlorhydrique 10% glacé, la couche organique extraite au benzène, est lavée par une solution de carbonate de sodium à 10% et plusieurs fois à l'eau, puis séchée sur sulfate de sodium anhydre.

Par évaporation du solvant et distillation sous vide, on obtient l'alkyl-2 phényl-1 cycloalkylalkylcétone.

- | | |
|--|----|
| a) - méthyl-2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone | 11 |
| b) - méthyl-2 phényl-1 cyclopentyléthylcétone | 12 |
| c) - méthyl-2 phényl-1 cyclopentylpropylcétone | 13 |
| d) - éthyl-2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone | 22 |

Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques physiques et spectrales des isomères cis de ces cétones. Celles de l'isomère trans sont reportées dans la partie théorique (chapitre I et II).

Produit	CPV Carbowax 20M 2 M, 200°C	IR en solution dans CCl ₄	Rdt *	RMN en solution dans CCl ₄ VARIAN A 60
a	1 pic unique	$\nu(\text{C=O})$ à 1705 cm ⁻¹ $\nu(\text{C=C})$ à 1600 cm ⁻¹	70%	groupement méthyle d à δ = 0,59 ppm groupement phényle m à δ = 7,2 ppm groupement o-méthyle s à δ = 1,92 ppm
b	1 pic unique	$\nu(\text{C=O})$ à 1705 cm ⁻¹ $\nu(\text{C=C})$ à 1600 cm ⁻¹	76%	groupement méthyle d à δ = 0,59 ppm groupement phényle m à δ = 7,2 ppm groupement o-éthyle t à δ = 0,85 ppm
c	1 pic unique	$\nu(\text{C=O})$ à 1705 cm ⁻¹ $\nu(\text{C=C})$ à 1600 cm ⁻¹	68%	groupement méthyle d à δ = 0,59 ppm groupement phényle m à δ = 7,2 ppm groupement o-propyle t à δ = 0,68 ppm
d	1 pic unique	$\nu(\text{C=O})$ à 1705 cm ⁻¹ $\nu(\text{C=C})$ à 1600 cm ⁻¹	70%	groupement éthyle t à δ = 0,80 ppm groupement phényle m à δ = 7,2 ppm groupement o-méthyle s à δ = 1,84 ppm

Rdt* = Rendement

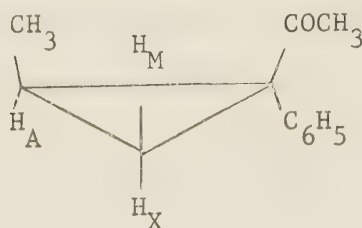
e. - Méthyl-2 phényle-1 cyclopropylphénylcétone (trans méthyl-phényle). -

Préparée au laboratoire par J. RANFAING (73) cette cétone a été purifiée par chromatographie préparative sur plaque (MERCK F 254 éluant éther 2% - hexane 98%).

- Analyse : C₁₇H₁₆O

% calculé	C-86,40	H-6,83	O-6,77
% trouvé	86,19	6,91	6,90

RMN, en solution dans CCl_4 (enregistré à 100 MHz).



groupement méthyle d à $\delta = 2,15$ ppm ($J = 6\text{Hz}$)

protons H_A	m à $\delta = 4,18$ ppm
H_M	m à $\delta = 3,28$ ppm
H_X	m à $\delta = 1,86$ ppm

5. - Méthyl-2 phényl-1 cyclopropane. -

A une solution de 0,5 g (0,21 mole) de méthyl-2 phényl-1 cyclopropylphénylcétone dans 18 ml de benzène anhydre, on ajoute 0,3 g d'amidure de sodium. Le mélange est agité à reflux sous atmosphère d'azote sec durant 20 heures.

On décompose à la glace, la phase benzénique est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, le solvant est alors chassé. Le méthyl-2 phényl-1 cyclopropane est purifié par chromatographie préparative sur plaque (plaques MERCK F 254 éluant hexane).

RMN, en solution dans CCl_4

groupement méthyle d à $\delta = 1,2$ ppm ($J = 6\text{Hz}$)

groupement cyclopentyle m à $\delta = 1,4$ ppm

groupement phényle m à $\delta = 7$ ppm

B. - PREPARATION DE LA METHYL-2 PHENYL-1 CYCLOPENTYLMETHYLCETONE PAR

CYCLISATION DU DIBROMO-1,4 PENTANE SUR LA METHYLBENZYLKETONE. -

La réaction de cyclisation du dibromo-1,4 pentane sur la méthylbenzylcétone a été effectuée dans plusieurs solvants. L'isomère cis est préférentiellement obtenu dans des milieux comme le benzène et le toluène, le dérivé trans dans le DMSO, le DMF. Le mode opératoire est identique à celui décrit précédemment, relatif aux cyclisations de dérivés dibromés sur

le phénylacétonitrile. Les caractéristiques de cette cétone ont été décrites plus haut pour l'isomère cis et dans la partie théorique pour le trans (chapitre II).

- TERTIOBUTYLBENZYLKETONE 33. -

Cette cétone a été préparée d'après le mode opératoire utilisé par J.E. DUBOIS et Coll. (71) dans la synthèse de l'hexaméthylacétone.

A une mole de chlorure de phénylacétyle (154,5 g) à laquelle sont ajoutés en quantités molaires équivalentes de la poudre de cuivre réduit (63,5 g) et du chlorure cuivreux sec (99 g) en présence de 300 ml d'éther anhydre, on additionne sous courant d'azote et à basse température (le ballon étant maintenu dans un bain de glace) une solution de chlorure de tertiobutylmagnésium. La solution magnésienne est obtenue par action, en milieu éther anhydre (500 ml), d'une mole de chlorure de tertiobutyle (92,5 g) sur un atome gramme de magnésium (24,3 g).

Une heure après l'addition du magnésien sous agitation et retour à température ambiante, le mélange est hydrolysé par une solution glacée d'acide chlorhydrique à 10%. Après extraction du mélange organique à l'éther, celui est lavé à la soude 10% puis à l'eau. Le solvant évaporé, la cétone est distillée sous pression réduite. $Eb_{0,5} = 80^{\circ}C$, rendement $\sim 50\%$.

CPV, (colonne Carbowax 20 M, 2 M, $T = 180^{\circ}C$) donne 1 pic unique

IR, en solution dans CCl_4 ($C=O$) à 1710 cm^{-1}

RMN, en solution dans CCl_4

groupement tertiobutyle s à = 1,15 ppm

groupement méthylène s à = 3,65 ppm

groupement phényle s à = 7,15 ppm

- DIMETHYL-2,2 PHENYL-4 NONENE-7 ONE-3 34. -

Ce composé de monocondensation du dibromo-1,4 pentane sur la t-butylbenzylcétone a été obtenu dans les tentatives de cyclisation de ces deux composés dans l'HMPT, le DMSO et le tertiobutanol. Le mode opératoire est identique à celui décrit plus haut pour la condensation de dérivés dibromés sur le phénylacétonitrile.

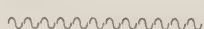
IR, en solution dans CCl_4 $\nu(\text{C=O})$ à 1695 cm^{-1}
 $\nu(\text{C=C})$ à 1590 cm^{-1}

RMN, en solution dans CCl_4

groupement tertio-butyle	s à $\delta = 1,0 \text{ ppm}$
groupement méthyle	d à $\delta = 1,60 \text{ ppm}$
proton tertiaire	m à $\delta = 3,95 \text{ ppm}$
protons éthyléniques	m à $\delta = 5,30 \text{ ppm}$
groupement phényle	s à $\delta = 7,18 \text{ ppm}$

~~~~~

## B I B L I O G R A P H I E



- (1) M. SCHLOSSER  
Bull. Soc. chim., 1971, p. 452
  
- (2) D.J. CRAM *et* F.A. ELHAFEZ  
J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 5828  
  
D.J. CRAM *et* F.D. GREENE  
J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 6005
  
- (3) V. PRELOG  
Helv, chim, Acta., 1953, 36, 308
  
- (4) G.J. KARABATSOS  
J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 1367
  
- (5) M. CHEREST, H. FELKIN *et* N. PRUDENT  
Tetrahedron Letters, 1968, p. 2199
  
- (6) J. SEYDEN-PENNE *et* A. ROUX  
C.R. Acad. Sci., 267, c, 1057
  
- (7) D.M. VON SCHRIETZ, E.M. KAISER *et* C.R. HAUSER  
J. org. chem., 1967, 32, 2610
  
- (8) H.E. ZIMMERMAN *et* M.D. TRAXLER  
J. amer. chem., 1967, 32, 2610

- (9) J. CANCEILL, J.J. BASSELIER *et* J. JACQUES  
Bull. Soc. chim., 1967, p. 2064
- J. CANCEILL, J. GABARD *et* J. JACQUES  
Bull. Soc. chim., 1968, p. 231
- (10) F. GAUDEMAR, BARDONE *et* M. GAUDEMAR  
C.R. Acad. Sci., 1968, 266 c, p. 403
- (11) J.L. LUCHE *et* H.B. KAGAN  
Bull. Soc. chim., 1969, p. 3500
- (12) M. SCHLOSSER  
" Topics in stereochemistry " volume 5, JOHN WILEY  
NEW-YORK, 1970
- (13) J.E. DUBOIS *et* J.F. FORT  
Tetrahedron 1972, 28, 1653
- (14) J.E. DUBOIS *et* J.F. FORT  
Tetrahedron 1972, 28, 1665
- (15) L.L. Mc COY  
J. amer. chem. Soc., 1960, 80, 6569  
J. amer. chem. Soc., 1964, 84, 2246
- (16) R. FRAISSE *et* R. JACQUIER  
Bull. Soc. chim., 1957, p. 986
- (17) M. MOUSSERON, R. FRAISSE, R. JACQUIER *et* G. BONAVENT  
C.R. Acad. Sci., 1959, 248, 1465
- (18) H. NORMANT  
Angew. chem., 1967, 79, 1042
- (19) C.H. TILFORD, M.G. VAN CAMPEN *et* R.S. SHELTON  
J. amer. chem. Soc., 1947, 69, 2902
- (20) G.L. GLOSS, R.A. MOSS *et* J.J. COYLE  
J. amer. chem. Soc., 1962, 84, 4985
- (21) G.L. GLOSS *et* R.A. MOSS  
J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 4042

- (22) R.A. MOSS  
J. org. chem., 1965, 30, 3261
- (23) R.A. MOSS *et* R. GERSTL  
Tetrahedron Letters, 1965, p. 3445
- (24) P.C. PETRELLIS *et* H. DIETRICH, E. MEYER *et* G.W. GRIFFIN  
J. amer. chem., 1967, 89, 1967
- (25) D.V. CURTIN, H. GRUEN, B.A. SHOULDERS  
Chem. Ind., 1958, p. 1205
- (26) G. MOREL *et* A. FOUCAUD  
Bull. Soc. chim., 1969, p. 4123
- (27) G.C. TUNG, A.J. SPEZIALE *et* H.W. FRAZIER  
J. org. chem., 1963, 28, 1514
- (28) T.D. HOFFMAN *et* D.J. CRAM  
J. amer. chem. Soc., 1969, 91, 1000
- (29) C.C. HINKLEY  
J. amer. chem. Soc., 1969, 91, 5160
- (30) P.V. DEMARCO, T.K. ELZEY, R.B. LEWIS *et* E. WENKERT  
J. amer. chem. Soc., 1970, 92, 5734
- (31) J.K. SANDERS *et* D. WILLIAMS  
J. amer. chem. Soc., 1971, 93, 641
- (32) P. BELANGER, C. FREPPEL, D. TIZANE, J.C. RICHER  
Chemical Communications, 1971, p. 266
- (33) F.I. CAROLL *et* J.T. BLACKWELL  
Tetrahedron Letters, 1970, 4173
- (34) P. ANGIBEAUD *et* M.J. LAGRANGE  
C.R. Acad. Sci., PARIS, 1971, 272, p. 1506
- (35) B. KURTEV, M. MLADENOVA *et* B. BLAGOEV  
C.R. Acad. Sci., PARIS, 1970, 271, p. 371

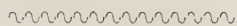
- (36) A.C. COPE, H.L. HOLMES *et* H.O. HOUSE  
Organic reactions NEW-YORK, John Wiley and Sons 1957  
vol. IX, p. 107
- (37) M. MAKOSZA  
Tetrahedron, 1967, 24, 175
- (38) L.B. TARANKO *et* R.H. PERRY  
J. org. chem., 1969, 34, 226
- (39) J. JAROUSSE  
C.R. Acad. Sci., PARIS, 1951, 232, p. 1424
- (40) M. MAKOSZA *et* B. SERAFINOWA  
Rocz. chem., 1965, 39, 1305  
M. MAKOSZA  
Rocz. chem., 1973, 47, 77
- (41) R. DELABY, P. REYNAUD *et* F. LILY  
Bull. Soc. chim., 1960, p. 864
- (42) H.A. SMITH  
J. org. chem., 1971, 36, 2132
- (43) A.C. KNIPE *et* C.J.M. STIRLING  
J. chem. Soc., (B) 1968, 67
- (44) S. RAJAGOPALAN *et* P.V.A. RAMAN  
revu par C.S. HAMILTON *et* R.A. ALBERTY  
Organic Syntheses volume III., p. 425
- (45) A.S. PFAU, J. PICTET, P. PLATTNER, B. SUSZ  
Helv. chim. Acta. 1935, 2, 946
- (46) R. PAUL  
Bull. Soc. chim., (5), 1938, 5, 1053
- (47) H. NORMANT  
C.R. Acad. Sci., PARIS, 1948, 226, 185 *et* 733
- (48) L. CROMBIE *et* S.H. HARPER  
J. chem. Soc., 1950, 1707 - 1714
- (49) M. SZWARC  
" Ions and ion pairs in organic reactions "  
Volume 1 Wiley-Interscience NEW-YORK - 1972

- (50) R. LAPOUYADE *et* P. LABANDIBAR  
Tetrahedron Letters 1970, 19, 1589
- R. LAPOUYADE, P. LABANDIBAR *et* H. BOUAS-LAURENT  
Tetrahedron Letters 1971, 15, 979
- R. LAPOUYADE, M. MARY, H. BOUAS-LAURENT *et* P. LABANDIBAR  
J. of. organométalllic chemistry 1972, 34C, 25
- (51) C. FABRE, M. SALEM *et* Z. WELVART  
Bull. Soc. chim., 1972 p. 3820 ; 3825
- (52) F. CHASTRETTE, M. CHASTRETTE *et* G. SANTANA-TAVARES  
Bull. Soc. chim., 1973 p. 368
- (53) N. HIROTA  
J. amer. chem. Soc., 1968, 90, 3603
- (54) H.O. HOUSE, R.A. AUERBACH, M. GALL *et* N.P. PEET  
J. org. chem., 1973, 38, 514
- (55) J.B. GRUTZNER, J.M. LAWLOR *et* L.M. JACKMAN  
J. amer. chem. Soc., 1972, 94, 2306
- (56) K. TAKAHASHI, Y. INOUE *et* R. ASAMI  
Org. magnétic. Résonance 1971, 3, 349  
*et* J. Phys. Chem. 1971, 75, 1062
- (57) D.J. CRAM  
Fundamentals carbanion chemistry, p. 102 *et* 104,  
Academic Press, NEW-YORK, 1965
- (58) J.M. FABRE, B. CALAS *et* L. GIRAL  
Bull. Soc. chim., 1972 p. 4285
- (59) N.P. NEUREITER *et* F.G. BORDWELL  
J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 1209
- N.P. NEUREITER  
J. amer. chem. Soc., 1966, 88, 558
- (60) L.A. PAQUETTE  
Accounts chem. Res., 1968, 1, 210

- (61) G. GAMBONI, H. SCHINZ *et* A. ESCHENMÖSER  
Helv. chim. Acta., 1954, 37, 965
- L. WILLIMAN *et* H. SCHINZ  
Helv. chim. Acta., 1952, 35, 2401
- (62) L. RUZICKA *et* M. LIGUORI  
Helv. chim. acta., 1952, 15, 3
- (63) R.O.C. NORMAN, G.K. RADDA, D.A. BRIMACOMBE, P.D. RALPH *et*  
E.M. SMITH  
J. chem. Soc., 1961, p. 3247
- (64) A. MOUNEYRAT  
C.R. Acad. Sci., PARIS, 1898, 127, p. 274
- (65) VON AUKEN  
J. amer. chem. Soc., 1962, 84, 3786
- (66) L. VERBIT *et* V. INOUE  
J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 5517
- (67) H.M. WALBORSKY, L.E. ALLEN, H.J. TRAENCKNER *et* E.J. POWERS  
J. org. chem., 1971, 36, 2937
- (68) J. SEYDEN-PENNE  
Communication privée.
- (69) Y. INOUE, S. INAMASU, M. HORIIKE, M. OHNO *et* H.M. WALBORSKY  
Tetrahedron, 1968, 24, 2907
- (70) L. SALEM  
Chemistry in Britain, 1969, vol. 5, n°10, 449
- (71) J.E. DUBOIS, B. LEHEUP, F. HENNEQUIN *et* P. BAUER  
Bull. Soc. chim., 1967, p. 1150
- (72) F.C. HORNING *et* A.F. FINELLI  
Organic Synthèses Vol. IV, p. 462 ; John Wiley NEW-YORK
- (73) J. RANFAING  
Thèse de Spécialité MONTPELLIER 1972

(74) H. CHRISTOL, M. MOUSSERON, Melle F. PLENAT  
Bull. Soc. chim., 1959, 543

(75) G. ALBAGNAC  
Thèse de Spécialité MONTPELLIER 1973





2<sup>ème</sup> PARTIE



STEREÛCHIMIE DE L'ISOMERISATION ACIDO-CATALYSEE  
DE CYCLOPENTYLALKYLCETONES EN CYCLOHEXANONES OPTIQUEMENT ACTIVES

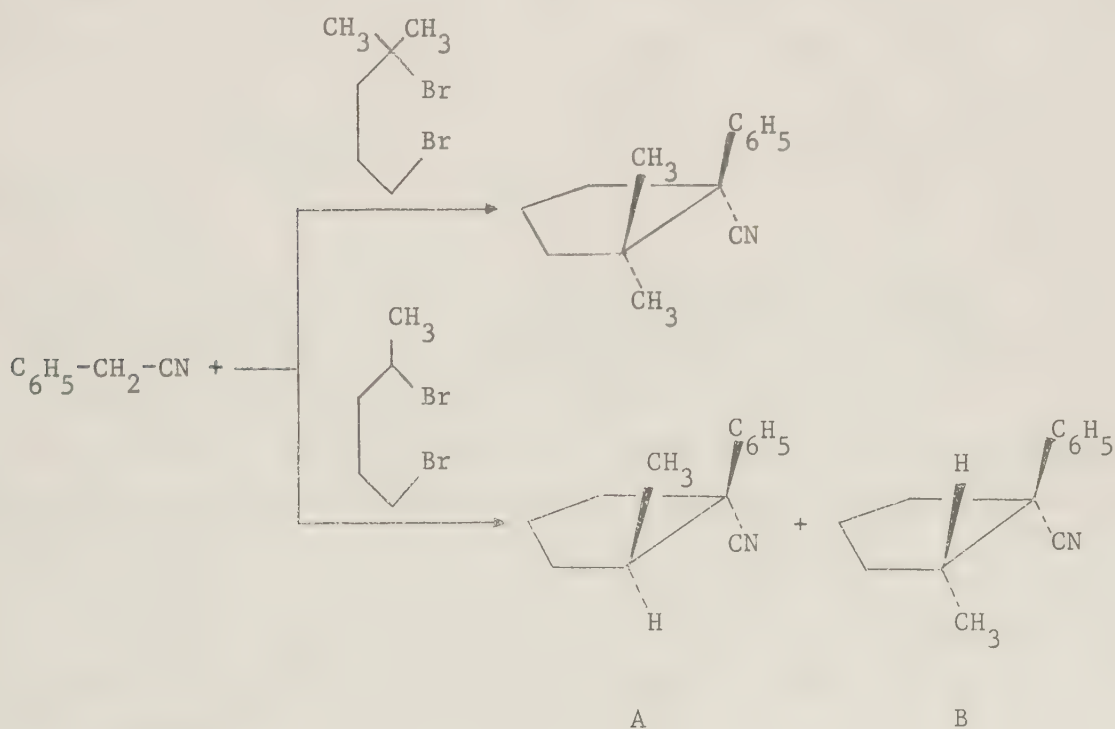




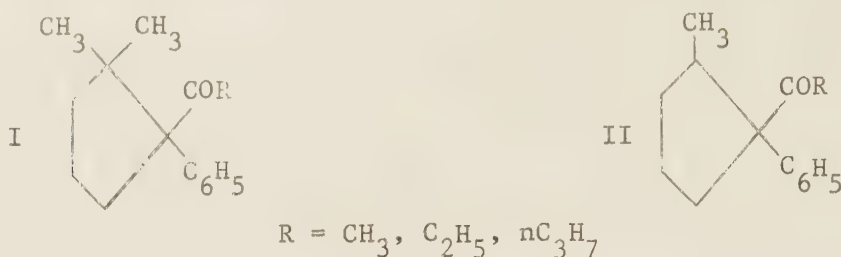
## I N T R O D U C T I O N



L'étude stéréochimique réalisée dans la 1ère partie nous a conduit à cycliser un certain nombre de dérivés dihalogénés sur le phénylacétonitrile et plus particulièrement le dibromo-1,4 méthyl-4 pentane et le dibromo-1,4 pentane. Ces condensations conduisent respectivement au diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentanecarbonitrile et aux méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarbonitriles isomères A et B.

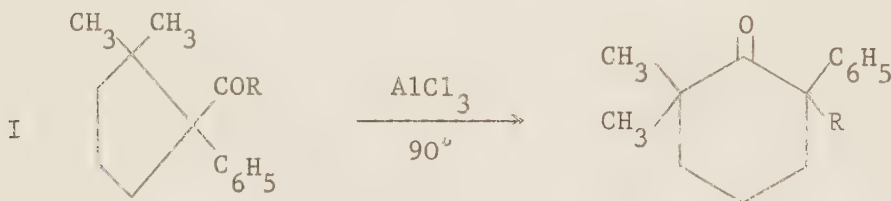


De ces nitriles convenablement traités, on obtient, comme nous l'avons vu dans la 1ère partie, les séries suivantes de cétones :

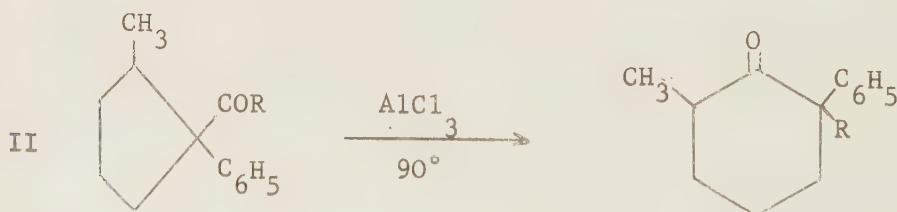


Ainsi, possédant d'une part les séries I et II de dérivés carbonylés et du fait des travaux récemment publiés par B. CALAS et L. GIRAL (1) sur la stéréochimie de l'isomérisation de cétones d'autre part, nous avons envisagé d'étendre cette étude, aux réactions de transposition se faisant avec extension de cycle (2). Une telle réaction pouvait avoir des applications intéressantes.

La présence d'un centre d'asymétrie dans les cétones I, permettait d'observer l'influence d'un tel centre chiral sur le déroulement de la réaction d'isomérisation.



Les deux carbones asymétriques en 1 et 2 des composés de la série II, compliquent quelque peu le problème. Cependant, ils permettent d'étudier la stéréochimie de la réaction de transposition des méthyl-2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones, et de vérifier si le carbone en 2 subit une inversion ou une rétention de configuration, ou encore une racémisation.



La synthèse des diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones a été réalisée selon un processus similaire à celui indiqué dans le chapitre I 1ère partie, pour la préparation des méthyl-2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones. Ces dernières sont préparées à partir de l'isomère A de l'acide méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique. Le diastéréoisomère A de cet acide, dans lequel le groupement méthyle est *cis* au phényle, comme nous l'avons précédemment démontré à l'aide de la RMN, est obtenu pur, par recristallisation des acides isomères A et B, dans un mélange 50 - 50 d'éther et d'éther de pétrole.

La configuration des acides provenant de l'hydrolyse basique du diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentanecarbonitrile d'une part et des méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarbonitriles isomères A et B d'autre part, est déterminée, en ce qui concerne le centre chiral en 1, au niveau de l'acide et des cétones qui en résultent, par application d'une extension de la règle des octants proposée par K. MISLOW, C. DJERASSI, M.A.W. GLASS et A. MOSCOWITZ.

La configuration du carbone en 2 se déduit de celle du C<sub>1</sub> à la suite des relations configurationnelles définies par RMN lors de l'identification de A et de B.

La transposition des cétones I et II optiquement actives, en présence de chlorure d'aluminium anhydre, devait logiquement conduire aux cyclohexanones-2, 2, 6, 6 tétrasubstituées pour les composés de la série I et aux cyclohexanones-2, 2, 6 trisubstituées pour les dérivés de la série II. La configuration de ces cyclohexanones substituées peut être définie à partir de la règle classique des octants.

Pour la réalisation de cette étude, nous avons tout d'abord envisagé la préparation des diméthyl-2,2 et des méthyl-2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones pour lesquelles : R = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, nC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>. Ces composés ont été synthétisés sous forme racémique. Ils ont fait l'objet d'une étude préalable afin d'identifier les produits formés lors de la transposition en présence de chlorure d'aluminium et définir les meilleures conditions de réarrangement.

Notons enfin que, pour définir chaque composé cité dans cette deuxième partie une numérotation nouvelle sera adoptée.



# CHAPITRE I



## SYNTHESE ET TRANSPOSITION

DES DIMETHYL-2,2 PHENYL-1 CYCLOPENTYLALKYLCETONES ET DES METHYL-2  
PHENYL-1 CYCLOPENTYLALKYLCETONES



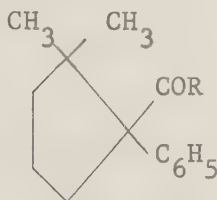


A. - SYNTHÈSE DES DIMETHYL-2,2 ET METHYL-2 PHENYL-1 CYCLOPENTYLALKYL-  
CETONES ET DES CYCLANONES DE TRANSPOSITION

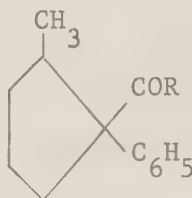
=====

I. - SYNTHÈSE DES DIMETHYL-2,2 PHENYL-1 CYCLOPENTYLALKYLCETONES ET DES  
-----  
METHYL-2 PHENYL-1 CYCLOPENTYLALKYLCETONES RACÉMIQUES. -  
-----

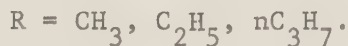
Nous avons préparé les cétones de type I et II, en nous attachant à mettre au point des procédés de synthèse pouvant être appliqués directement à la préparation de cétones optiquement actives.



I

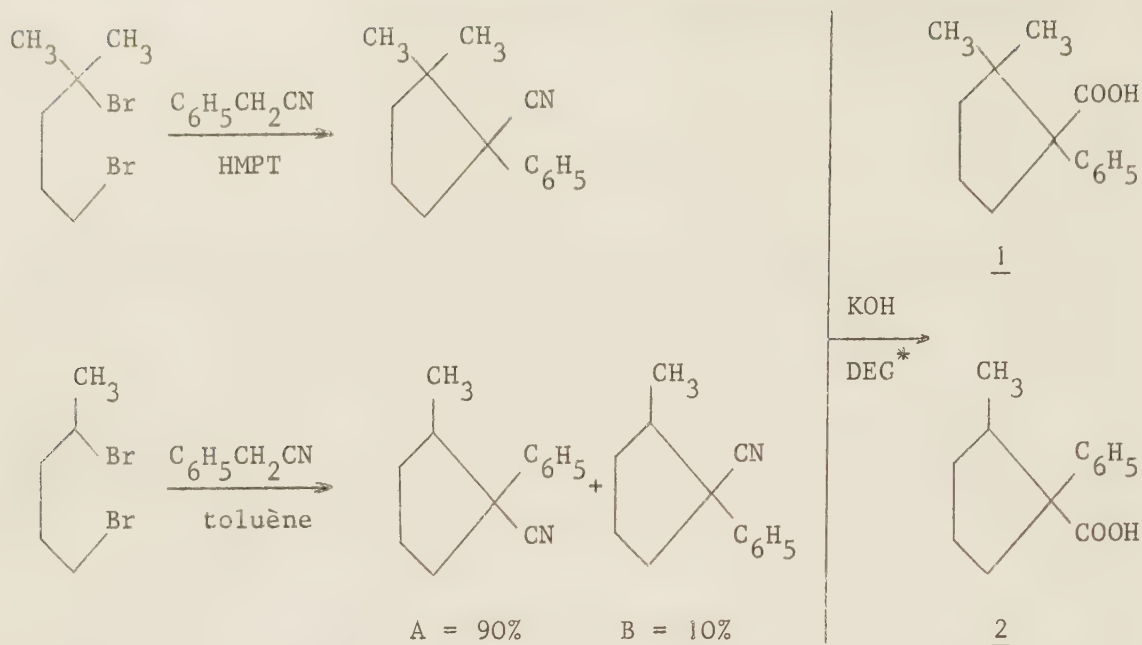


II



Nous avons choisi comme méthode, l'action des organocadmiums sur le chlorure de l'acide diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique d'une part et de l'acide méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique d'autre part.

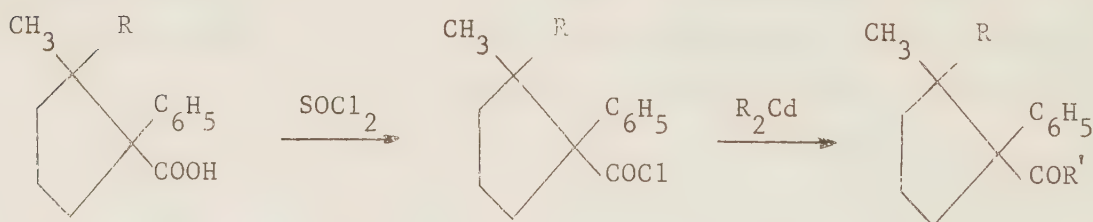
Ces deux derniers composés ont été préparés par analogie avec la synthèse de l'acide phényl-1 cyclopentanecarboxylique (2, 3). Le schéma (page 97) rappelle la façon dont a été obtenu l'acide méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique décrit dans la 1<sup>ère</sup> partie du chapitre I. La préparation de l'acide diméthylé en 2 est en tout point semblable; la partie expérimentale en rapporte le détail.



DEG\* = diéthylèneglycol.

L'hydrolyse alcaline en milieu potasse - diéthylèneglycol des nitriles dont nous avons vu la préparation dans la 1ère partie conduit aux acides correspondants. Il est à noter que l'hydrolyse basique des nitriles isomères A et B (90% - 10%) conduit presque'exclusivement à l'acide cis méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique. Une recristallisation dans un mélange éther - éther de pétrole, permet d'isoler 2 pur. (La configuration de ce composé a été déterminée par RMN dans la 1ère partie chapitre I).

Les cétones de la série I, déjà décrites dans la 1ère partie, et celles de la série II sont obtenues en condensant l'organocadmien convenable respectivement sur les chlorures des acides 1 et 2.



I : R = CH<sub>3</sub> ; R' = CH<sub>3</sub> : 3 ; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> : 4 ; nC<sub>3</sub>H<sub>7</sub> : 5.  
 II : R = H ; R' = CH<sub>3</sub> : 6 ; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> : 7 ; nC<sub>3</sub>H<sub>7</sub> : 8.

Ces réactions conduisent à des produits chromatographiquement purs. Ceci est d'autant plus intéressant qu'aucune de ces cétones n'étaient connues dans la littérature. Là aussi, la configuration cis méthyle - phényle des composés 6 à 8 a été établie par RMN dans la 1ère partie.

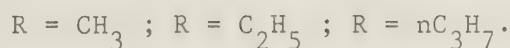
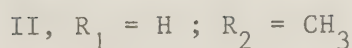
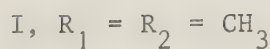
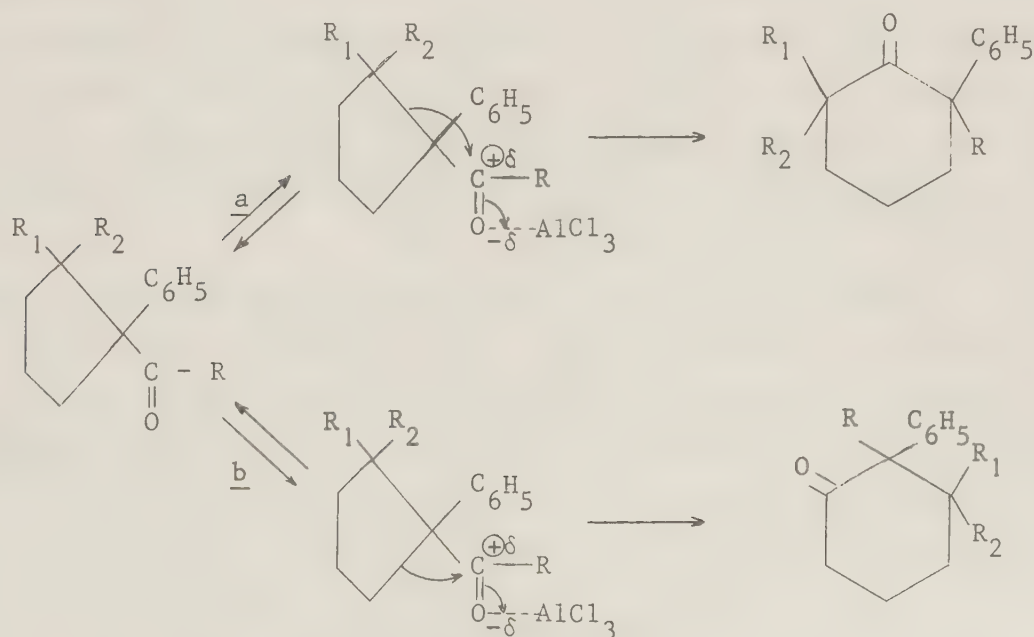
## II. - SYNTHÈSE D'ALKYL-2 DIMETHYL-6,6 PHENYL-2 CYCLOHEXANONES ET

### D'ALKYL-2 METHYL-6 PHENYL-2 CYCLOHEXANONES. -

Les produits résultants de la transposition des cétones cyclopentaniques extranucléaires, des séries I et II précédemment définies, sont nombreux. Nous avons notés ci-dessous ceux qui pourraient se former compte tenu des études préliminaires réalisées au laboratoire à propos des phényl-1 cyclopentylalkylcétones (2).

Nous avons éliminé les alkyl-1 diméthyl-2,2 cyclopentylphénylcétones et les alkyl-1 méthyl-2 cyclopentylalkylcétones, qui résulteraient d'un simple échange des groupements alkyle et phényle, sur la base des résultats acquis (2).

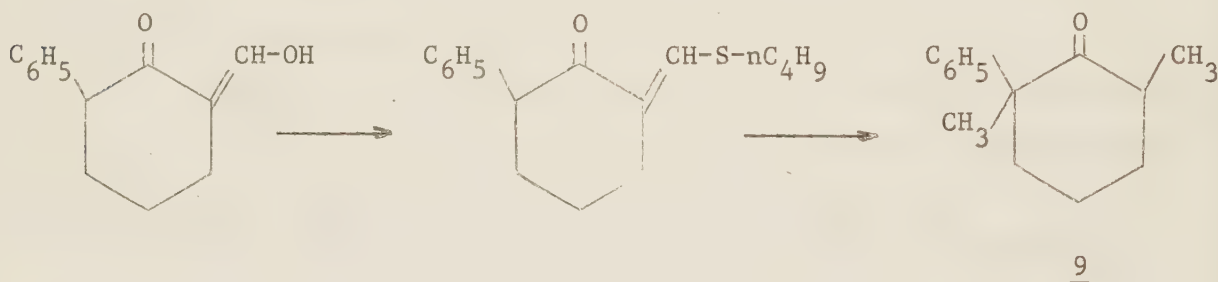
Pour chacune des séries I et II envisagées, deux cyclohexanones substituées peuvent, à priori, être isolées.



Elles sont formées par la voie a en ce qui concerne l'alkyl-2 diméthyl-6,6 phényl-2 cyclohexanone et l'alkyl-2 méthyl-6 phényl-2 cyclohexanone, par le processus b pour l'alkyl-2 diméthyl-3,3 phényl-2 cyclohexanone, et l'alkyl-2 méthyl-3 phényl-2 cyclohexanone.

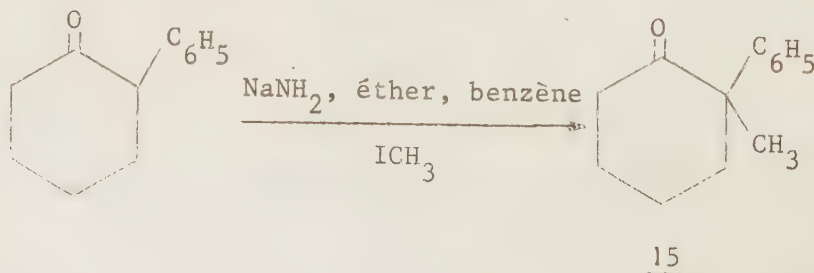
La voie a, par suite de la présence d'un ou de deux groupements méthyles en 2, devait être prépondérante. Pour cette raison, nous avons synthétisé les alkyl-2 diméthyl-6,6 phényl-2 cyclohexanones de la série I et les alkyl-2 méthyl-6 phényl-2 cyclohexanones de la série II. La préparation des premières découlant des secondes nous avons d'abord synthétisé les cyclohexanones trisubstituées-2, 2, 6 de la série II.

R.E. IRELAND et R.C. KIERSTEAD (4, 5) ont décrit la diméthyl-2,6 phényl-2 cyclohexanone. Ces auteurs bloquent la position 6 de la phényl-2 cyclohexanone en faisant réagir sur le dérivé hydroxyméthylénique de ce composé, le n-butylmercaptan.



Le thioénol traité par l'iodure de méthyle et ensuite désulfuré par le nickel RANEY, conduit à la diméthyl-2,6 phényl-2 cyclohexanone. Malheureusement, malgré plusieurs tentatives, nous n'avons isolé par cette voie que très peu de ce composé, souillé entre autre, de thioénol. Le rendement de ce procédé ayant été très limité, les cyclohexanones trisubstituées 2, 2, 6 ont été synthétisées d'une autre façon.

La diméthyl-2,6 phényl-2 cyclohexanone a été isolée selon deux autres méthodes. Le produit de départ commun aux deux procédés est la méthyl-2 phényl-2 cyclohexanone obtenue, d'après les indications de M. S. NEWMAN et M.D. FARBMAN (6) par alkylation de la phényl-2 cyclohexanone (schéma ci-dessous).

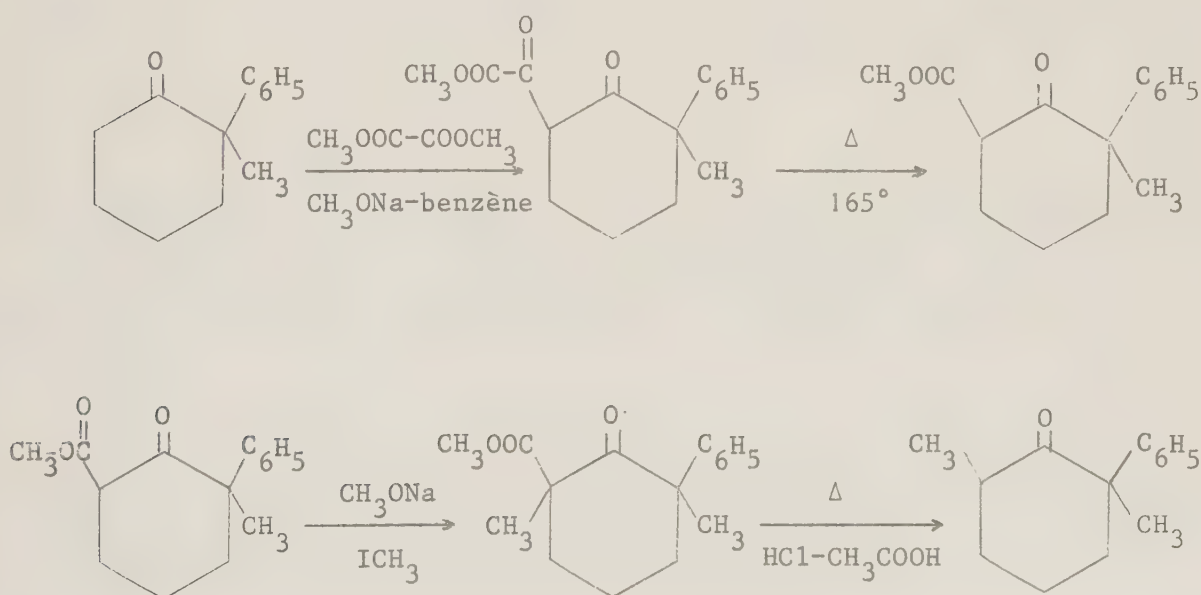


Suivant le procédé de W.E. BACHMANN et L.B. WICK (7) nous traitons 15 par l'oxalate de diméthyle en présence d'une suspension de méthylate de sodium dans le benzène. Le glyoxalate qui en résulte, décarbonylé conduit à la méthyl-2 phényl-2 carbométhoxy-6 cyclohexanone. L'alkylation du  $\beta$ -cétoester par l'iodure de méthyle en milieu alcool méthylique-méthylate de sodium mène à la diméthyl-2,6 phényl-2 carbométhoxy-6 cyclohexanone.

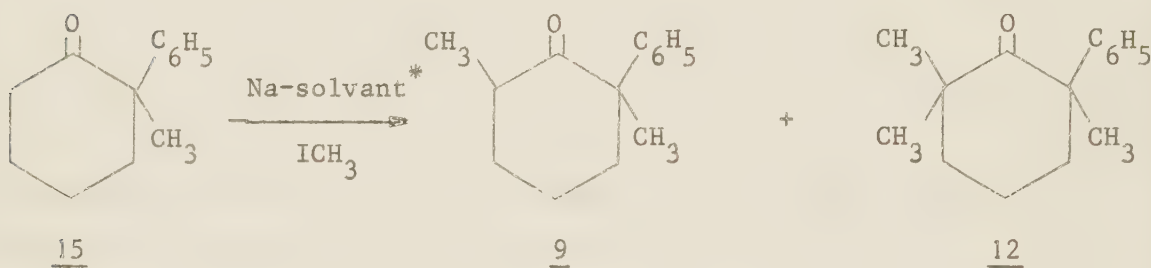
Le spectre de RMN de ce composé, met en évidence, comme le laissent prévoir les auteurs, 2 isomères A et B respectivement évalués à 60% et 40%. La cristallisation partielle de ce mélange permet d'isoler l'isomère A pur ( $F = 73^{\circ}\text{C}$ ) et d'enrichir en isomère B (70%) le mélange liquide restant.

Nous avons successivement décarboxylé, en milieu acide chlorhydrique - acide acétique, les mélanges A - B (60 - 40 et 30 - 70) ainsi que l'isomère A pur.

La réaction est remarquablement stéréosélective puisque dans tous les cas, la RMN d'une part et la chromatographie en phase vapeur d'autre part (colonnes XE 60 -  $180^{\circ}$  et carbowax 20 M  $200^{\circ}$  de 2 M, gaz vecteur : azote) mettent en évidence, à raison de 92% et 8% deux isomères A et B pour la diméthyl-2,6 phényl-2 cyclohexanone.



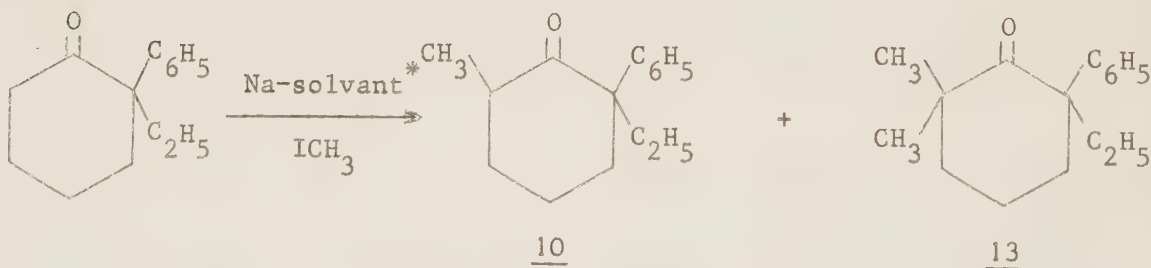
Nous avons également préparé cette cyclohexanone en transposant un procédé décrit par S. BORY et Coll. (8) à propos de la synthèse de la triméthyl-2, 2, 6 cyclohexanone. Nous obtenons effectivement la cétone 9 souillée de produit de départ et d'un autre composé qui semble être, à priori, de la phényl-2 triméthyl-2, 6, 6 cyclohexanone. Ce mélange est traité par le chlorhydrate de semicarbazide afin d'éliminer la cétone de départ qui seule donne le dérivé caractéristique.



Solvent\* = alcool t-amylique-benzène.

Les spectres RMN et IR confirment bien la présence de phényl-2 triméthyl-2, 6, 6 cyclohexanone. Par chromatographie, en phase vapeur, (colonne SE 30 - 160°C, gaz vecteur : azote), le pourcentage de ce composé a pu être estimé à 25%.

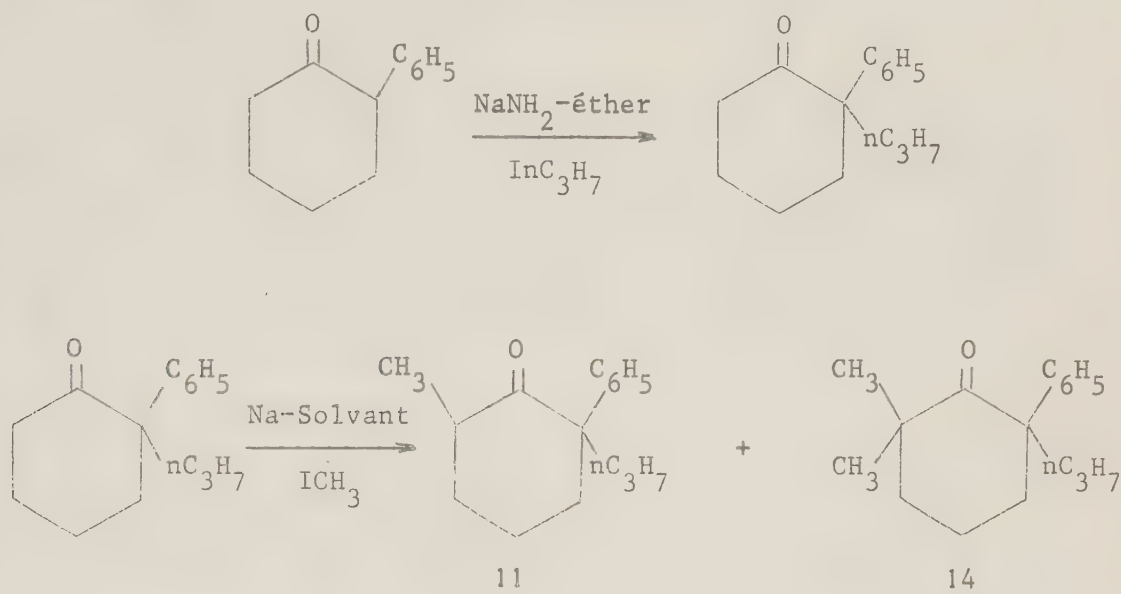
Par une synthèse analogue, nous avons pu obtenir, à partir de 1'éthyl-2 phényl-2 cyclohexanone, la cétone 10.



Solvent\* = alcool t-amylique-benzène.

Le produit isolé comprend encore 30% de diméthyl-6, 6 éthyl-2 phényl-2 cyclohexanone (colonne SE 30, T 160°C, gaz vecteur azote).

La phényl-2 propyl-2 cyclohexanone préparée selon les indications de TORIZO TAKAHASHI *et Coll.* (9), est, elle aussi, traitée par l'iodure de méthyle en présence de sodium métal dans l'alcool tertiarylique - benzène.

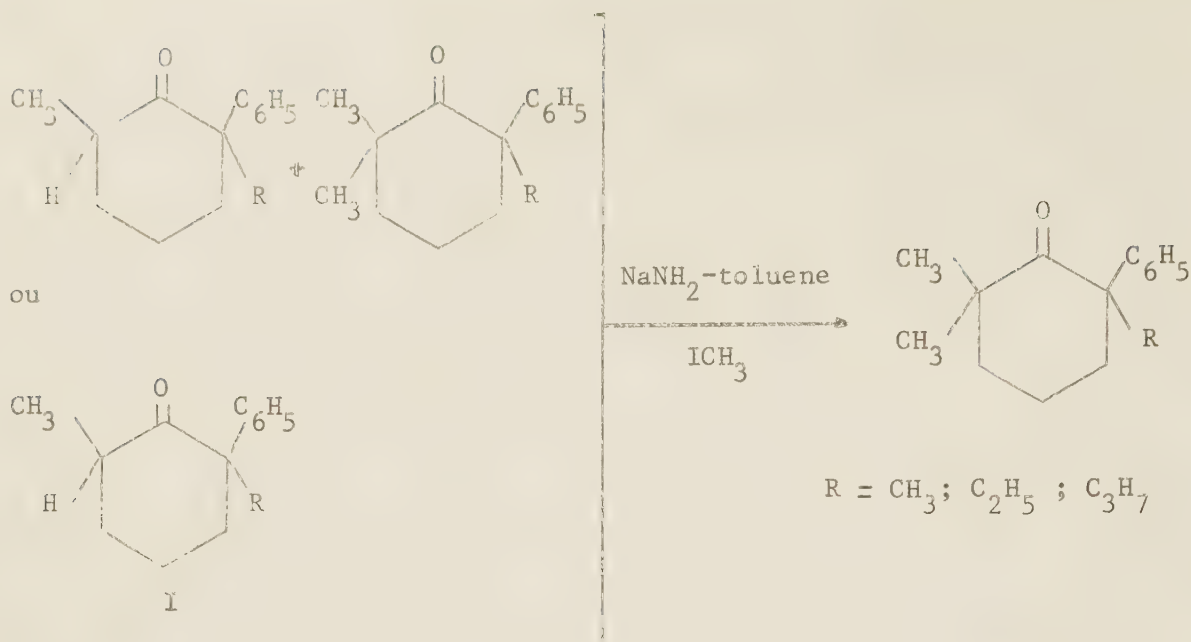


Solvant\* = alcool t-amylique-benzène.

Comme l'indiquent la RMN et la CPV (colonne Carbowax 200°C, SE 30 180°), on obtient à côté de la méthyl-6 phényl-2 propyl-2 cyclohexanone, 23% de cétone de départ, ensuite éliminée sous forme de semicarbazone, et 13% de dérivé diméthylé 14.

Par chromatographie en phase vapeur préparative (colonne SE 30, 2 M, T = 160°, gaz vecteur : azote) les cyclohexanones diméthylées en 6 ont pu être éliminées. Il est intéressant de noter que l'on obtient dans ce cas les alkyl-2, méthyl-6 phényl-2 cyclohexanones sous forme d'un seul isomère.

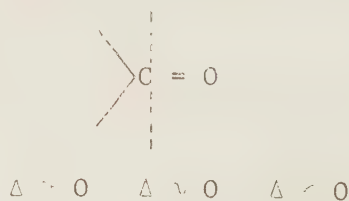
Nous avons ensuite préparé les cétones cyclohexaniques, tétra-substituées-2, 2, 6, 6 de la série II, soit à partir des alkyl-2 méthyl-6 phényl-2 cyclohexanones isolées pures, soit à partir de leur mélange avec les cétones diméthylées que l'on veut synthétiser.



En traitant respectivement les cyclohexanones monométhylées par un excès d'amidure de sodium et d'iodure de méthyle dans le toluène anhydre, on obtient dans chaque cas les cétones diméthylées en 6 avec un excellent rendement. Il restait à définir la géométrie de chacune des cyclohexanones isolées.

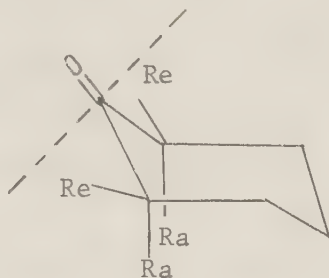
### III. - DETERMINATION DE LA CONFIGURATION DES ALKYL-2 PHENYL-2 METHYL-6 CYCLOHEXANONES ET DES ALKYL-2 PHENYL-2 DIMETHYL-6,6 CYCLOHEXANONES. -

Afin de déterminer la position axiale ou équatoriale des différents groupements fixés sur le cycle, nous avons fait appel à la technique des effets de solvants en résonance magnétique nucléaire (8, 10 à 12). Si on considère pour une cétone donnée, un plan de référence passant par le C du carbonyle et perpendiculaire à la liaison C=O, la variation observée dans le glissement chimique lorsqu'on remplace le deutérochloroforme par le benzène ( $\Delta = \delta_{\text{CDCl}_3} - \delta_{\text{C}_6\text{H}_6}$ ) est pratiquement nulle pour les protons et les groupes alkyles situés dans ce plan, positive pour ceux se trouvant en arrière et négative pour ceux situés en avant du plan.



On admet, plus généralement (12), que ces déplacements induits par le benzène, résulteraient de la formation d'un complexe de collision 1-1 entre le solvant (benzène) et les sites électroniquement déficients du soluté (dipole local) ou de l'ensemble du soluté (dipole moléculaire). La stéréochimie de ce complexe serait telle que la molécule de benzène solvatante s'orienterait de façon à être la plus éloignée possible de l'extrémité négative du dipole.

Dans le cas particulier des cétones cyclohexaniques, le passage du deutérochloroforme au benzène provoque un déplacement considérable vers les champs forts des pics correspondants aux protons et groupements alkyles axiaux en  $\alpha$  du carbonyle, tandis que les groupes alkyles ou protons équatoriaux ne sont que peu affectés par ce changement.



Par cette méthode, M. FETIZON et Coll. (12) ont pu déterminer la conformation de la triméthyl-2, 2, 6 cyclohexanone. Plus récemment, J. CROUZET (13) a étendu cette étude à la conformation de cyclohexanone-2,2 disubstituées.

Il apparaît que le signal RMN d'un proton ou d'un groupement alkyle équatorial est déplacé vers les champs faibles de 4 à 6 Hz, tandis que celui d'un proton ou d'un groupement alkyle axial sera déplacé vers les champs forts de 15 à 20 Hz, lorsque le spectre RMN est enregistré dans le tétrachlorure (solvant inerte) ou dans le benzène.

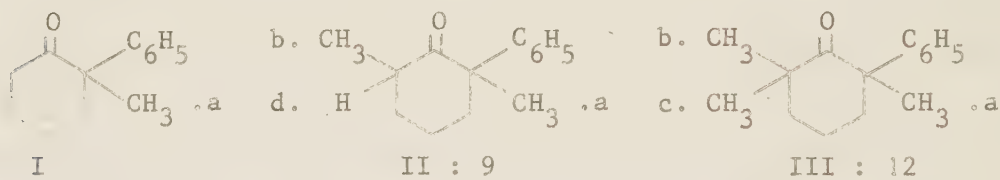
Les spectres de RMN des dialkyl-2,6 phényl-2 cyclohexanones (série II), et des trialkyl-2, 6, 6 phényl-2 cyclohexanones (série I), ont été effectués dans le tétrachlorure de carbone, le deutérochloroforme, et l'hexadeutérobenzène. Les résultats sont donnés dans les tableaux 1, 2 et 3.

Il est à noter que le glissement chimique du proton tertiaire, dans le cas des cétones trisubstituées-2, 2, 6 a été défini pour chacun des solvants utilisés, par double irradiation du groupement méthyle en 6, à 100 MHz.

L'ensemble de ces données RMN permet de conclure que dans les cyclohexanones monométhylées en 6, de la série II, les groupements alkyles sont équatoriaux, le proton tertiaire et le phényle sont axiaux. Dans les cyclohexanones diméthylées en 6 (série I) les groupements alkyles notés a et b sont également équatoriaux et les groupements aromatiques et méthyles notés c sont axiaux.

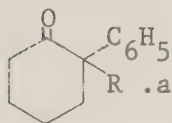
Les mêmes effets de solvant en RMN, ont été faits sur le mélange d'isomères A et B (92% - 8%) de la diméthyl-2,6 phényl-2 cyclohexanone isolée selon la méthode de W.E. BACHMAN et L.B. WICK, tableau 4. Malgré, le faible pourcentage d'isomère B, il est intéressant de noter que le doublet dû aux protons du groupement méthyle en 6 (b. CH<sub>3</sub>) évolue parallèlement à celui qui lui correspond dans l'isomère A. Ce groupement alkyle est donc équatorial pour les deux isomères et c'est le carbone en 2 qui différencie A et B.

TABEAU 1. - Spectres de RMN des cyclohexanones I, II et III dans CCl<sub>4</sub>, CDCl<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> ; valeurs du glissement chimique exprimées en Hz pour les protons correspondants à a. CH<sub>3</sub>, b. CH<sub>3</sub>, c. CH<sub>3</sub> et d. H.

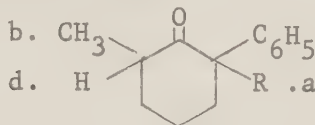


|                                                     |     | a. CH <sub>3</sub> | b. CH <sub>3</sub> | c. CH <sub>3</sub> | d. H  |
|-----------------------------------------------------|-----|--------------------|--------------------|--------------------|-------|
| CCl <sub>4</sub>                                    | I   | 72                 |                    |                    |       |
|                                                     | II  | 72                 | 57                 |                    | 138   |
|                                                     | III | 73,2               | 62,4               | 36                 |       |
| CDCl <sub>3</sub>                                   | I   | 73,8               |                    |                    |       |
|                                                     | II  | 75,0               | 58,8               |                    | 139   |
|                                                     | III | 76,8               | 64,8               | 37,8               |       |
| C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>                       | I   | 78                 |                    |                    |       |
|                                                     | II  | 79,8               | 59,4               |                    | 124   |
|                                                     | III | 79,8               | 66                 | 35,4               |       |
| δCCl <sub>4</sub> - δC <sub>6</sub> D <sub>6</sub>  | I   | -6                 |                    |                    |       |
|                                                     | II  | -7,8               | -2,4               |                    | +14   |
|                                                     | III | -6,6               | -3,6               | +0,6               |       |
| δCDCl <sub>3</sub> - δC <sub>6</sub> D <sub>6</sub> | I   | -4,2               |                    |                    |       |
|                                                     | II  | -4,8               | -0,6               |                    | +15   |
|                                                     | III | -3                 | -1,2               | +1,4               |       |
| Conclusion                                          | I   | équatorial         |                    |                    |       |
|                                                     | II  | équatorial         | équatorial         |                    | Axial |
|                                                     | III | équatorial         | équatorial         | axial              |       |

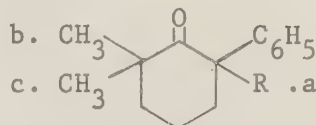
TABLEAUX 2 et 3 . - Spectres de RMN des cyclohexanones I, II et III dans  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{C}_6\text{D}_6$  ; valeurs du glissement chimique exprimées en Hz pour les protons correspondants à a. R, b.  $\text{CH}_3$ , c.  $\text{CH}_3$  et d. H.



I



II : 10



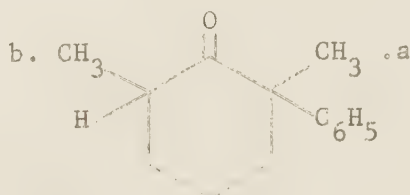
III : 13

R =  $\text{C}_2\text{H}_5$  (tableau II) ;  $\text{C}_3\text{H}_7$  (tableau III).

| Tableau 2                                          |     | a. $\text{CH}_2 - \underline{\text{CH}_3}$ | b. $\text{CH}_3$ | c. $\text{CH}_3$ | d.H   |
|----------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------|------------------|------------------|-------|
| $\text{CCl}_4$                                     | I   | 102                                        |                  |                  | 140   |
|                                                    | II  | 102                                        | 56               |                  |       |
|                                                    | III | 101                                        | 61               | 36               |       |
| $\text{CDCl}_3$                                    | I   | 104                                        |                  |                  | 141   |
|                                                    | II  | 102                                        | 58               |                  |       |
|                                                    | III | 101                                        | 64               | 37               |       |
| $\text{C}_6\text{D}_6$                             | I   | 107                                        |                  |                  | 125   |
|                                                    | II  | 108                                        | 59               |                  |       |
|                                                    | III | 106                                        | 66               | 35               |       |
| $\delta\text{CCl}_4 - \delta\text{C}_6\text{D}_6$  | I   | -5                                         |                  |                  | +15   |
|                                                    | II  | -6                                         | -3               |                  |       |
|                                                    | III | -5                                         | -5               | +1               |       |
| $\delta\text{CDCl}_3 - \delta\text{C}_6\text{D}_6$ | I   | -3                                         |                  |                  | +16   |
|                                                    | II  | -6                                         | -1               |                  |       |
|                                                    | III | -5                                         | -2               | +2               |       |
| Conclusion                                         | I   | équatorial                                 |                  |                  | axial |
|                                                    | II  | équatorial                                 | équatorial       |                  |       |
|                                                    | III | équatorial                                 | équatorial       | axial            |       |

| Tableau 3                                          |     | a. $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \underline{\text{CH}_3}$ | b. $\text{CH}_3$ | c. $\text{CH}_3$ | d.H   |
|----------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------|------------------|------------------|-------|
| $\text{CCl}_4$                                     | I   | 100                                                      |                  |                  | 139   |
|                                                    | II  | 101                                                      | 55               |                  |       |
|                                                    | III | 101                                                      | 62               | 36               |       |
| $\text{CDCl}_3$                                    | I   | 101                                                      |                  |                  | 140   |
|                                                    | II  | 101                                                      | 58               |                  |       |
|                                                    | III | 101                                                      | 64               | 37               |       |
| $\text{C}_6\text{D}_6$                             | I   | 106                                                      |                  |                  | 126   |
|                                                    | II  | 107                                                      | 59               |                  |       |
|                                                    | III | 107                                                      | 66               | 35               |       |
| $\delta\text{CCl}_4 - \delta\text{C}_6\text{D}_6$  | I   | -6                                                       |                  |                  | +13   |
|                                                    | II  | -6                                                       | -4               |                  |       |
|                                                    | III | -6                                                       | -4               | +1               |       |
| $\delta\text{CDCl}_3 - \delta\text{C}_6\text{D}_6$ | I   | -5                                                       |                  |                  | +14   |
|                                                    | II  | -6                                                       | -1               |                  |       |
|                                                    | III | -6                                                       | -2               | +2               |       |
| Conclusion                                         | I   | équatorial                                               |                  |                  | axial |
|                                                    | II  | équatorial                                               | équatorial       |                  |       |
|                                                    | III | équatorial                                               | équatorial       | axial            |       |

TABLEAU 4. - Spectres de RMN de la diméthyl-2,6 phényl-2 cyclohexanone dans  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{C}_6\text{D}_6$  ; valeurs du glissement chimique exprimées en Hz, pour les protons correspondants à a.  $\text{CH}_3$ , b.  $\text{CH}_3$  et H.



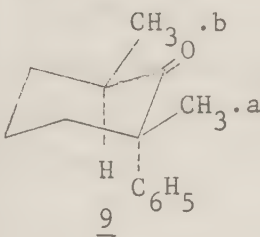
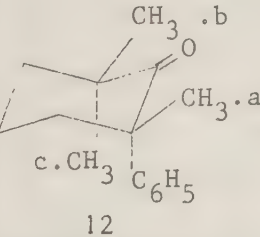
9

|                                                    | isomère <u>9A</u> ( $\approx 90\%$ ) |                  |       | isomère <u>9B</u> ( $\approx 10\%$ ) |                  |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------|-------|--------------------------------------|------------------|
|                                                    | a. $\text{CH}_3$                     | b. $\text{CH}_3$ | H     | a. $\text{CH}_3$                     | b. $\text{CH}_3$ |
| $\text{CCl}_4$                                     | 72                                   | 57               | 138   | 84                                   | 54               |
| $\text{CDCl}_3$                                    | 75                                   | 59               | 139   |                                      | 56               |
| $\text{C}_6\text{D}_6$                             | 80                                   | 59,5             | 124   |                                      |                  |
| $\delta\text{CCl}_4 - \delta\text{C}_6\text{D}_6$  | -8                                   | -2,5             | +14   |                                      | -2               |
| $\delta\text{CDCl}_3 - \delta\text{C}_6\text{D}_6$ | -8                                   | -0,5             | +15   |                                      |                  |
| Conclusion                                         | équatorial                           | équatorial       | axial |                                      | équatorial       |

Afin de vérifier ces conclusions, nous avons fait appel à une autre méthode RMN. Nous avons étudié les déplacements chimiques des protons alkyles, induits par les sels d'Europium, pour les cétones 9 et 12 respectivement des séries I et II de cyclohexanones. Nous avons rassemblé les résultats dans le tableau 5.

TABEAU 5. - Glissement chimique induit par  $\text{Eu}(\text{FOD})^*$  des substituants des diméthyl-2,6 et triméthyl-2, 6, 6 phényl-2 cyclohexanones.

$$\left( -\Delta\text{Eu} \text{ (ppm)} = \delta\text{CDCl}_3 - \delta\text{Eu}(\text{FOD})^* \text{ pour } n = \frac{(\text{Eu}(\text{FOD})^*)}{(\text{Cétone})} = 1 \right)$$

|                                                                                     | -ΔEu (ppm)         |                    |                    |      | (ppm)                               | (ppm)                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------|-------------------------------------|-------------------------------------|
|                                                                                     | a. CH <sub>3</sub> | b. CH <sub>3</sub> | c. CH <sub>3</sub> | H    | ΔEu <sub>a</sub> - ΔEu <sub>b</sub> | ΔEu <sub>b</sub> - ΔEu <sub>c</sub> |
|    | 10,0               | 9,6                |                    | 13,8 | 0,4                                 |                                     |
|  | 4,6                | 4,3                | 3,2                |      | 0,3                                 | 1,1                                 |

P. BELANGER *et Coll.* (14) donnent pour la diméthyl-2,2 t-butyl-4 cyclohexanone, étudiée dans les mêmes conditions que 9 et 12 des valeurs de  $-\Delta\text{Eu}$  de 16,2 ppm pour l'hydrogène en 6 équatorial et de 14,1 ppm pour l'hydrogène axial. Cette dernière valeur est à rapprocher de celle que nous avons notée pour le proton tertiaire de la cyclohexanone 9.

Les valeurs de  $-\Delta\text{Eu}$  élevées pour les groupements méthyles a. et b. des deux cyclohexanones, impliquent qu'ils sont plus proches du complexe fonction carbonyle - sel d'Europium que ne l'est le substituant c. dans 12.

De plus, les glissements chimiques induits par les sels d'Europium, respectivement pour 9 et 12 sont similaires ( $\Delta\text{Eu}_a - \Delta\text{Eu}_b = 0,4$  et  $0,3$  ppm) contrairement aux groupements méthyles b. et c. de la triméthyl-2, 6, 6 phényl-2 cyclohexanone.

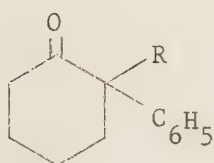
Les substitutions a. et b. sont donc pour les deux composés équatoriales alors que le groupement c.  $\text{CH}_3$  de 12 et le proton tertiaire de 9 sont axiaux. Ceci renforce les résultats dus aux effets de solvant.

Les spectres UV des cyclohexanones monométhylées en 6 (figure 1) d'une part et de leurs homologues triméthylées (figure 2) d'autre part confirment les données de la RMN.

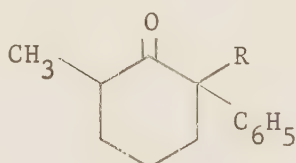
Ces composés qui possèdent un groupement phényle sur le carbone en  $\alpha$  du CO présentent, aux environs de 290 nm, une bande correspondant à la transition  $n \rightarrow \pi^*$  de la fonction carbonyle, dont le coefficient d'absorption est anormalement élevé ( $\epsilon > 100$ ) pour une transition de ce type.

Les valeurs de l'absorption trouvées sont reportées dans le tableau 6. En ce qui concerne les cyclohexanones B, ces valeurs sont tout à fait en accord avec celles notées à propos de composés tels que les alkyl-2 phényl-2 cyclohexanones (13). Alors que l'on note des valeurs encore plus élevées pour les diméthyl-6,6 alkyl-2 phényl-2 cyclohexanones du type C.

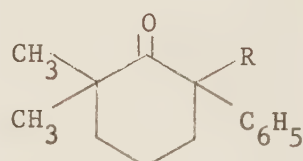
TABLEAU 6. - Valeurs maximales du coefficient d'absorption ( $\epsilon$ ) correspondant à la transition  $n \rightarrow \pi^*$  du carbonyle pour les composés A, B et C (Cf. figure 1 et 2).



A

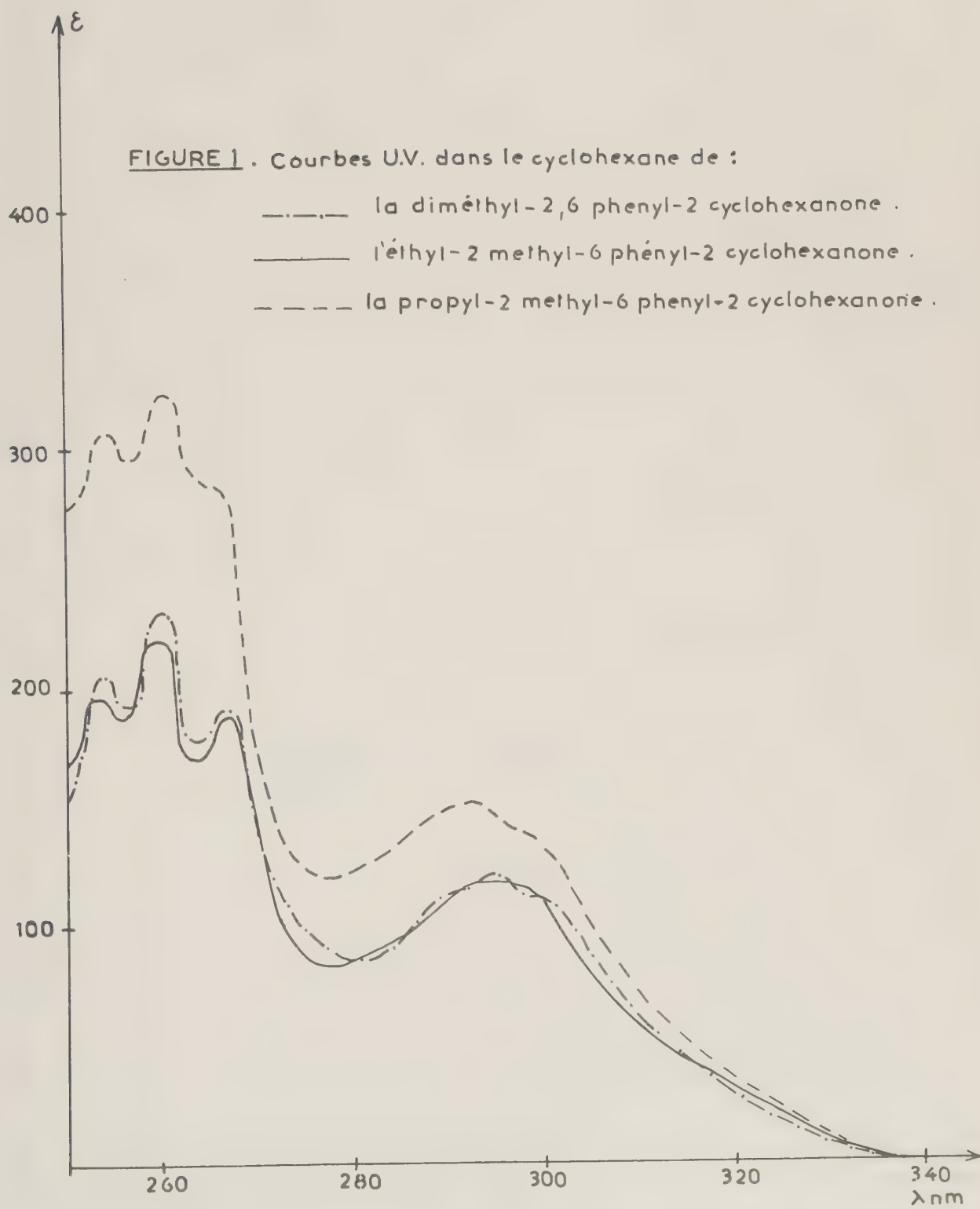


B

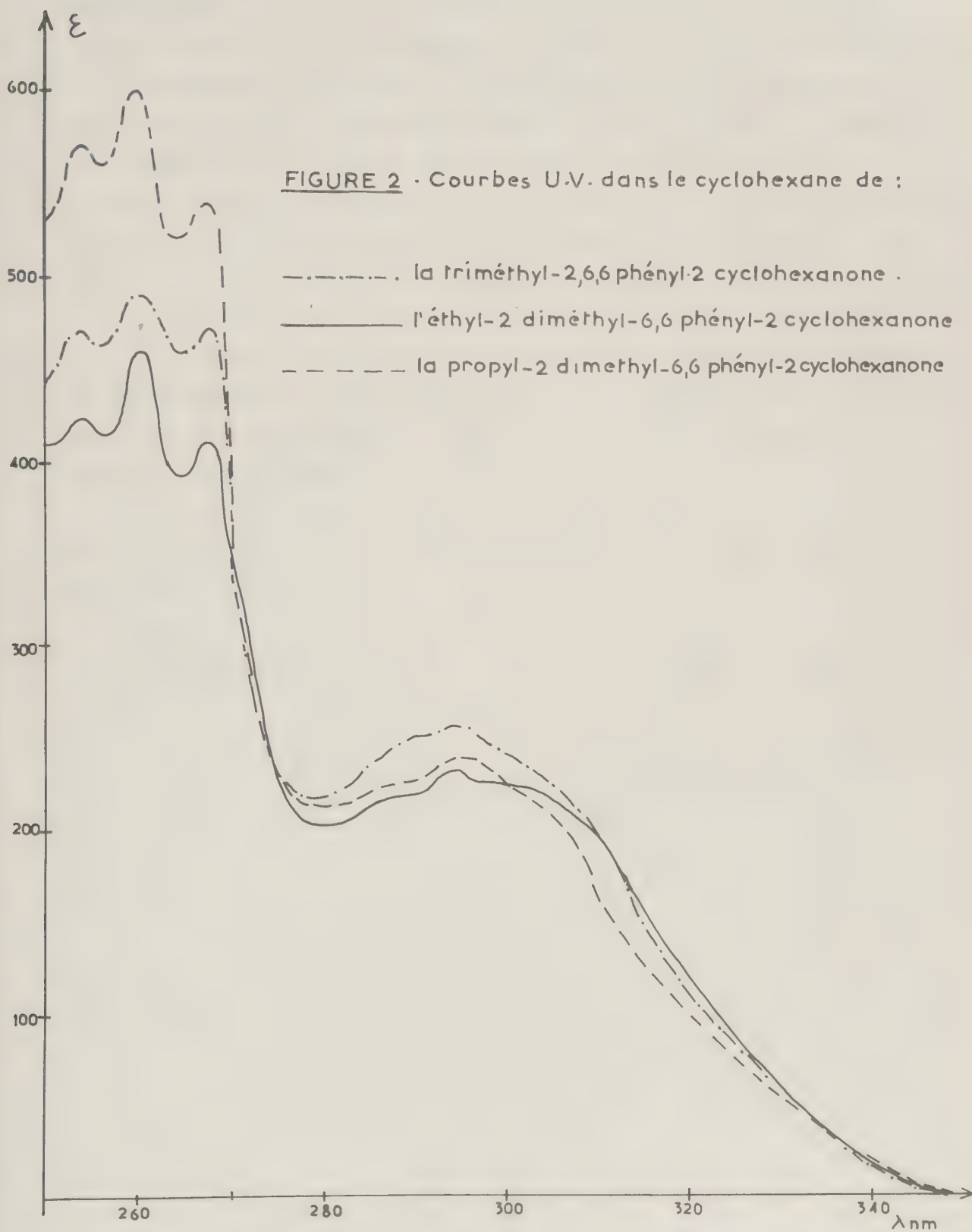


C

| A                       | $\lambda$ max | $\epsilon$ | B                       | $\lambda$ max | $\epsilon$ | C                       | $\lambda$ max | $\epsilon$ |
|-------------------------|---------------|------------|-------------------------|---------------|------------|-------------------------|---------------|------------|
| R = $\text{CH}_3$       | 293           | 104        | R = $\text{CH}_3$       | 295           | 121        | R = $\text{CH}_3$       | 295           | 256        |
| $\text{C}_2\text{H}_5$  | 295           | 110        | $\text{C}_2\text{H}_5$  | 293           | 119        | $\text{C}_2\text{H}_5$  | 295           | 240        |
| $\text{nC}_3\text{H}_7$ | 288           | 137        | $\text{nC}_3\text{H}_7$ | 292           | 152        | $\text{nC}_3\text{H}_7$ | 295           | 245        |
| $\text{C}_6\text{H}_5$  | 295           | 125        |                         |               |            |                         |               |            |









Une telle exaltation a déjà été signalée dans la littérature (10, 15 à 19); elle est connue sous le nom d'homoconjugaison. Quel que soit le processus exact qui est à la base de cette absorption anormalement élevée, il n'en reste pas moins vrai qu'il est possible, dans le cas particulier des cyclohexanones possédant un groupement phényle en  $\alpha$  du carbonyle, de retirer de cette anomalie des renseignements concernant la conformation des cétones étudiées. En effet, R. COOKSON et N. WARIYAR (16) signalent que la phényl-2 cyclohexanone dont le groupement phényle est équatorial a un coefficient d'extinction molaire normal ( $\epsilon = 40$ , EtOH), tandis que la diphényl-2,2 cyclohexanone, dans laquelle un des phényles est obligatoirement équatorial et l'autre obligatoirement axial a un  $\epsilon$  anormalement élevé et égal à 125 (EtOH).

L'examen du tableau 6 nous permet de confirmer que le phényle est axial alors que le groupement alkyle en 2 est équatorial respectivement pour les alkyl-2 méthyl-6 phényl-2 et les alkyl-2 diméthyl-6,6 phényl-2 cyclohexanones de type B et C.

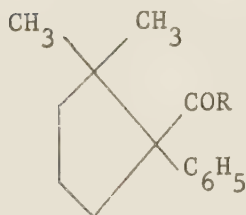
L'ensemble des données RMN et UV s'accordent pour que nous puissions proposer, pour les cyclohexanones B et C synthétisées, les structures suivantes :

| Cyclohexanones du type C                                                                                                                                                                                                                 | Cyclohexanones du type B                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><u>12</u></p> <p style="text-align: center;"><u>13</u></p> <p style="text-align: center;"><u>14</u></p> <p>R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> , <u>13</u><br/>R = nC<sub>3</sub>H<sub>7</sub> , <u>14</u></p> | <p style="text-align: center;"><u>9A</u></p> <p style="text-align: center;"><u>9B</u></p> <p style="text-align: center;"><u>10</u></p> <p style="text-align: center;"><u>11</u></p> <p>R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> , <u>10</u><br/>R = nC<sub>3</sub>H<sub>7</sub> , <u>11</u></p> |

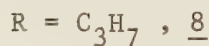
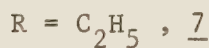
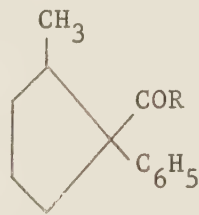
B. - ETUDE DE L'ISOMERISATION DES DIMETHYL-2,2 PHENYL-1 CYCLOPENTYLALKYL-  
CETONES (SERIE I) ET DES METHYL-2 PHENYL-1 CYCLOPENTYLALKYLCETONES  
(SERIE II) EN PRESENCE DE CHLORURE D'ALUMINIUM

=====

Série I



Série II



En possession des différentes cétones nécessaires à notre étude, nous avons traité par le chlorure d'aluminium anhydre sans solvant, ces dérivés des séries I et II.

La réaction est effectuée en chauffant à 90° un mélange de 1,25 mole de chlorure d'aluminium et d'une mole de cétone. Cette température a été choisie à la suite d'une étude préalable qui a montré que, dans ces conditions, l'isomérisation n'était ni trop rapide ni trop lente. Il est à noter que, quelle que soit la température, il y a toujours apparition dans chacune de ces isomérisations d'un produit de dégradation.

Le chlorure d'aluminium se dissout rapidement dans la cétone. Après le temps de chauffage désiré, le milieu réactionnel est décomposé par de l'acide chlorhydrique concentré glacé, puis extrait à l'éther. Le résidu organique obtenu après élimination du solvant est directement analysé par CPV :

- d'une part, pour identifier les différents constituants du mélange en comparant leurs temps de rétention avec ceux des échantillons que nous avons été amenés à synthétiser.

- d'autre part, pour déterminer les pourcents relatifs de ces produits. Nous n'avons pas tenu compte, dans ces calculs, des coefficients de proportionnalité relatifs qui sont voisins de l'unité, comme l'a montré M.T. MARQUET (20) pour des mélanges d'isomères voisins des nôtres.

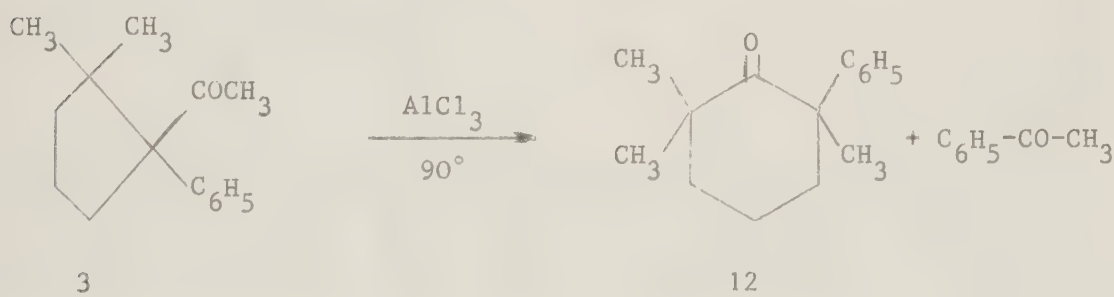
Nous examinerons tout d'abord l'isomérisation des cétones de la série I en présence de chlorure d'aluminium, ensuite nous étudierons dans les mêmes conditions, la transposition des cétones de la série II.

# I. - ETUDE CINETIQUE DE L'ISOMERISATION DES DIMETHYL-2,2 PHENYL-1

## CYCLOPENTYLALKYLKETONES.

### 1. - Etude cinétique de l'isomérisation de la diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone 3. -

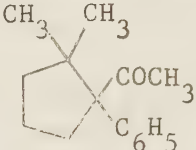
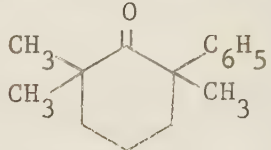
Traitée à 50°C par le chlorure d'aluminium anhydre, la diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone conduit à un mélange de trois produits principaux, comme l'indique la chromatographie en phase vapeur (colonnes carbowax 20 M, T = 200°C et XE 60, T = 180°C, 2 M, gaz vecteur azote).



Les différents constituants de ce mélange sont identifiés en comparant leurs temps de rétention en CPV à ceux d'échantillons authentiques, en relation avec la résonance magnétique nucléaire. Indépendamment du produit de départ, il se forme de la triméthyl-2, 6, 6 phényl-2 cyclohexanone et un dérivé de coupure, l'acétophénone. Nous n'avons pas cherché à identifier les composés de faible abondance, qui apparaissent sur le chromatogramme après le composé cyclohexanique de transposition; il est d'ailleurs facile de les éliminer par chromatographie sur plaque à l'échelle préparative.

Nous reportons les résultats de l'étude cinétique dans le tableau 7 où sont notés en fonction du temps, les pourcentages en produit de départ non isomérisé, en acétophénone et cyclohexanone 12 formées. La courbe (figure 3) traduit ces résultats.

TABEAU 7. - Isomérisation de la diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone 3 en présence d' $\text{AlCl}_3$  à  $90^\circ\text{C}$ .

| Temps en minutes | % $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CO} - \text{CH}_3$ | %  | %  |
|------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 10               | 5                                                  | 51                                                                                  | 44                                                                                    |
| 20               | 6,5                                                | 33,5                                                                                | 60                                                                                    |
| 30               | 8                                                  | 26                                                                                  | 66                                                                                    |
| 45               | 9                                                  | 20                                                                                  | 71                                                                                    |
| 60               | 10                                                 | 15,5                                                                                | 74,5                                                                                  |
| 75               | 11                                                 | 12,5                                                                                | 76,5                                                                                  |
| 90               | 12                                                 | 10                                                                                  | 78                                                                                    |
| 120              | 13                                                 | 7                                                                                   | 80                                                                                    |
| 180              | 13                                                 | 6,5                                                                                 | 80,5                                                                                  |
| 210              | 13                                                 | 6                                                                                   | 81                                                                                    |

La réaction d'isomérisation est très rapide au début, puisqu'après seulement 30 minutes, il ne reste plus que 26% de cétone de départ. Il s'est formé presque exclusivement de la cyclohexanone 12 (66%) à côté de 8% d'acétophénone.

Dès 120 minutes, un équilibre s'établit entre les différentes espèces carbonylées. En effet, les quantités de produit initial et de cyclohexanone ne varient plus. De la même manière, la formation d'acétophénone devient constante à partir de 90 minutes.

## 2. - Etude cinétique de l'isomérisation de la diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentyléthylcétone 4. -

En présence de chlorure d'aluminium anhydre la diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentyléthylcétone conduit, comme son homologue 3, à un

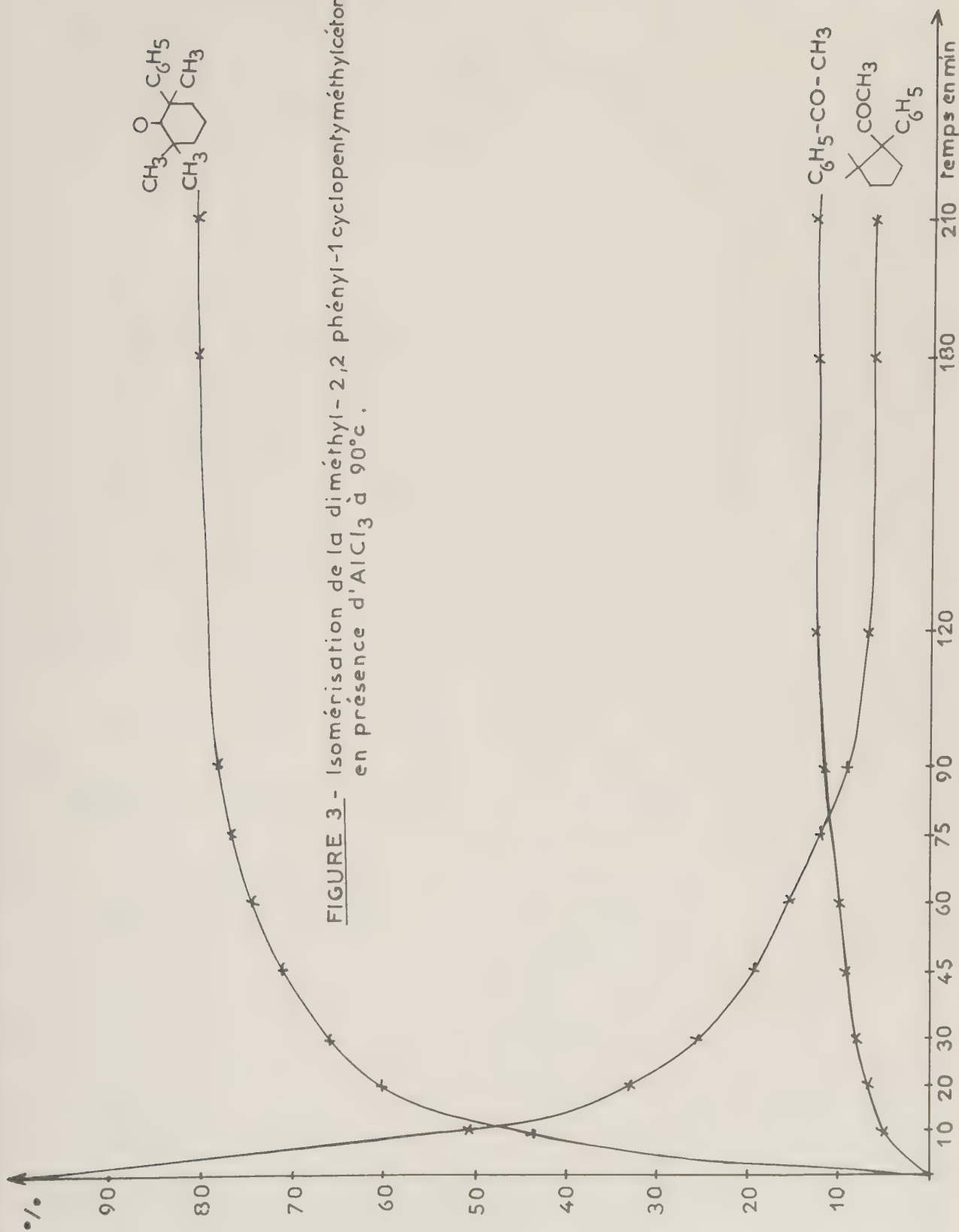
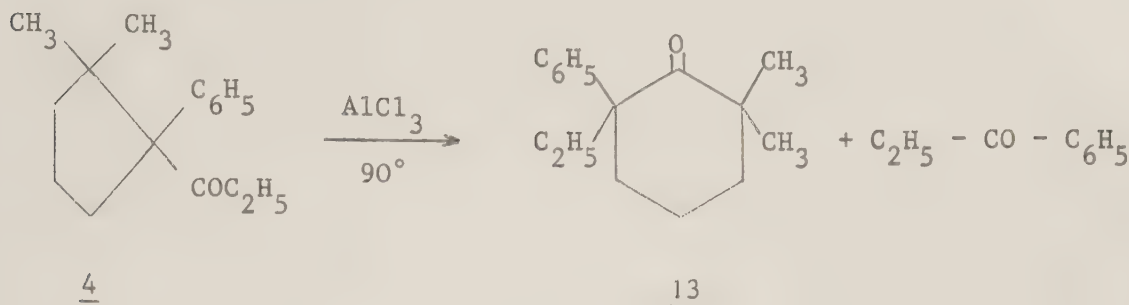


FIGURE 3 - Isomérisation de la diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone en présence d' $\text{AlCl}_3$  à  $90^\circ\text{C}$ .

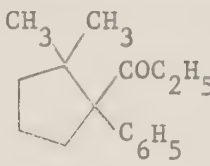
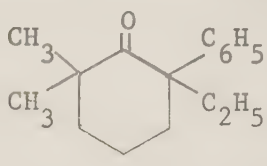


mélange de diméthyl-6,6 éthyl-2 phényl-2 cyclohexanone et d'éthylphényl-cétone.



Les temps de rétention des composés carbonylés de départ et cyclohexanique sont identiques en CPV et ce, sur plusieurs colonnes (XE 60, carbowax 20 M, SE 30). Nous avons pu toutefois identifier et doser les produits de transposition par spectroscopie RMN. Les résultats de l'étude cinétique sont reportés dans le tableau 8 (figure 4). La réaction est dans ce cas extrêmement rapide puisqu'au bout de 10 minutes 85% de cyclohexanone 13 sont formés et que l'équilibre entre les différents composants du mélange est atteint au bout de 90 minutes.

TABLEAU 8. - Isomérisation de la diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentyléthyl-cétone 4 en présence d' $\text{AlCl}_3$  à  $90^\circ\text{C}$ .

| Temps en minutes | % $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CO} - \text{C}_2\text{H}_5$ | %  | %  |
|------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 10               | 5                                                           | 10                                                                                    | 85                                                                                     |
| 20               | 6                                                           | 6                                                                                     | 88                                                                                     |
| 45               | 7                                                           | 3                                                                                     | 90                                                                                     |
| 60               | 7,5                                                         | 2,5                                                                                   | 90                                                                                     |
| 90               | 8                                                           | 1                                                                                     | 91                                                                                     |
| 120              | 9                                                           | 0                                                                                     | 91                                                                                     |
| 180              | 9                                                           | 0                                                                                     | 91                                                                                     |
| 210              | 9                                                           | 0                                                                                     | 91                                                                                     |



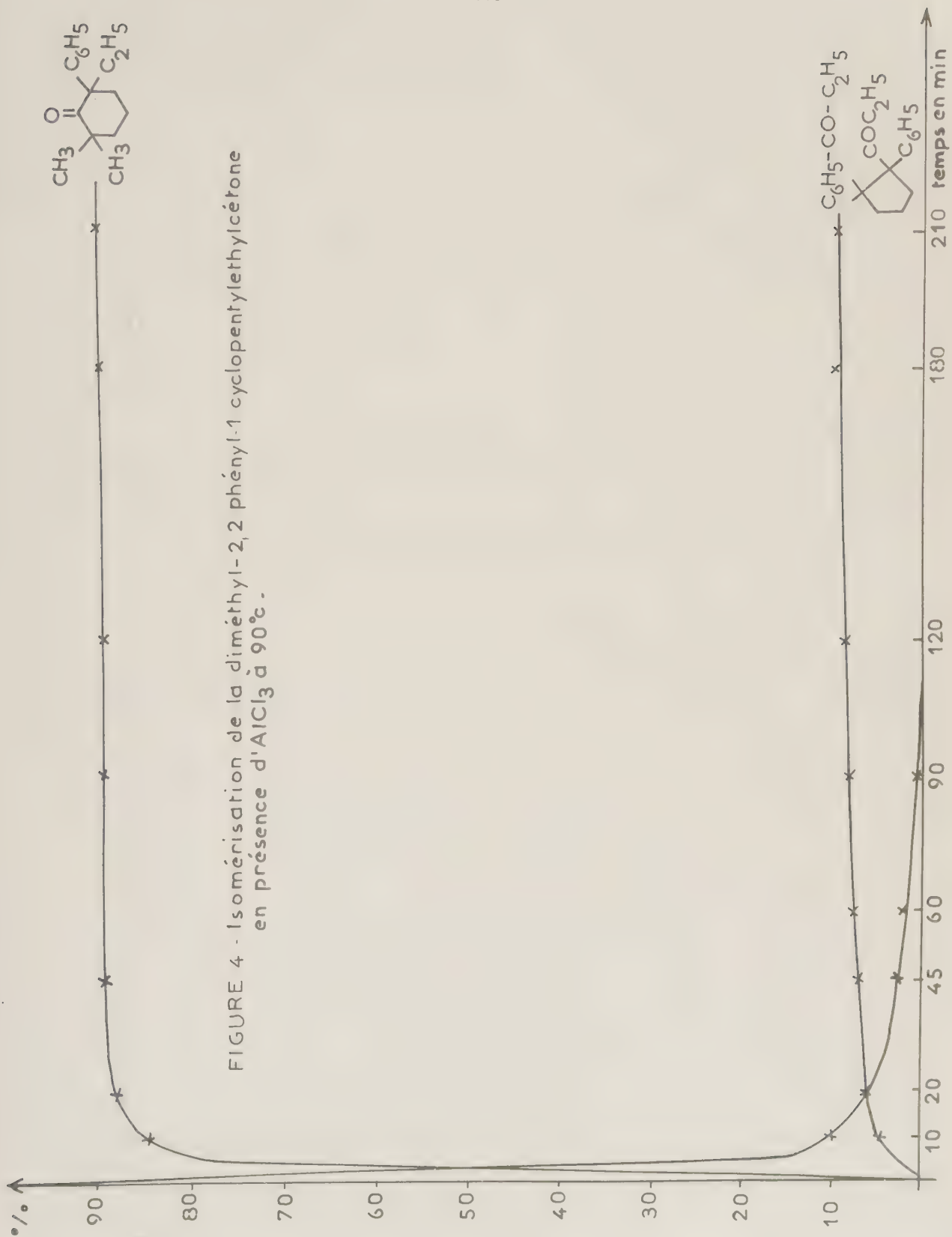
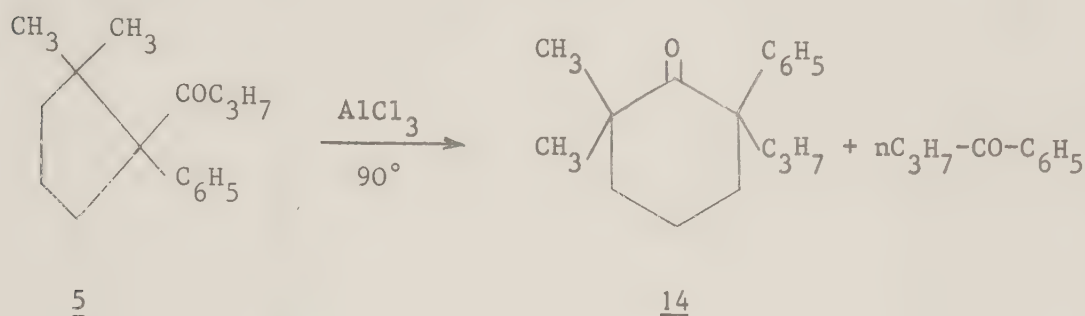


FIGURE 4 - Isomérisation de la diméthyl-1-2,2 phényl-1-cyclopentylethylcétone en présence d'AlCl<sub>3</sub> à 90°C.



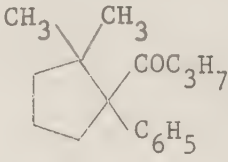
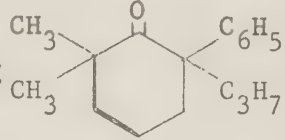
3. - Etude de l'isomérisation de la diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentyl-propylcétone 5. -

Dans ce cas, les résultats (tableau 9, figure 5) sont très comparables à ceux déjà notés pour l'isomérisation des cétones cyclopentaniques extranucléaires précédentes. Il se forme de la n-propyl-phénylcétone et de la diméthyl-6,6 phényl-2 propyl-2 cyclohexanone.



Là encore l'isomérisation est très rapide, et il y a équilibre entre les différents composants du mélange après 90 minutes.

TABEAU 9. - Isomérisation de la diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylpropylcétone 5 en présence d' $\text{AlCl}_3$  à  $90^\circ\text{C}$ .

| Temps en minutes | % $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CO} - \text{C}_3\text{H}_7$ | %  | %  |
|------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 10               | 3                                                           | 38,5                                                                                  | 58,5                                                                                   |
| 20               | 4,5                                                         | 18,5                                                                                  | 77                                                                                     |
| 30               | 5,5                                                         | 14                                                                                    | 80,5                                                                                   |
| 45               | 6                                                           | 11                                                                                    | 83                                                                                     |
| 60               | 7,5                                                         | 7,5                                                                                   | 85                                                                                     |
| 75               | 9,5                                                         | 5,5                                                                                   | 86                                                                                     |
| 90               | 10                                                          | 4,5                                                                                   | 85,5                                                                                   |
| 120              | 10                                                          | 4                                                                                     | 86                                                                                     |
| 180              | 10                                                          | 4                                                                                     | 86                                                                                     |
| 210              | 10                                                          | 4                                                                                     | 86                                                                                     |



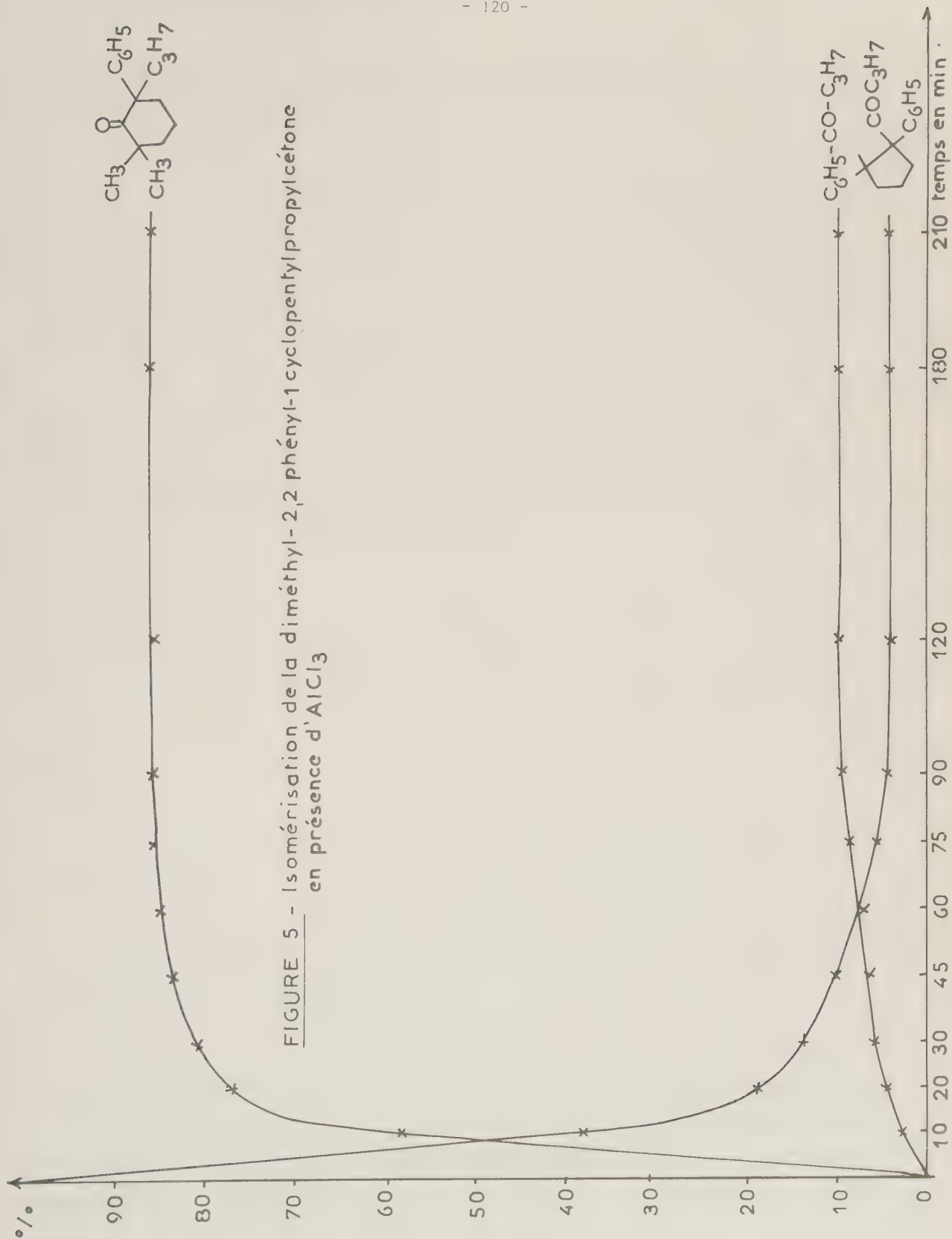


FIGURE 5 - Isomérisation de la diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylpropylcétone en présence d' $\text{AlCl}_3$

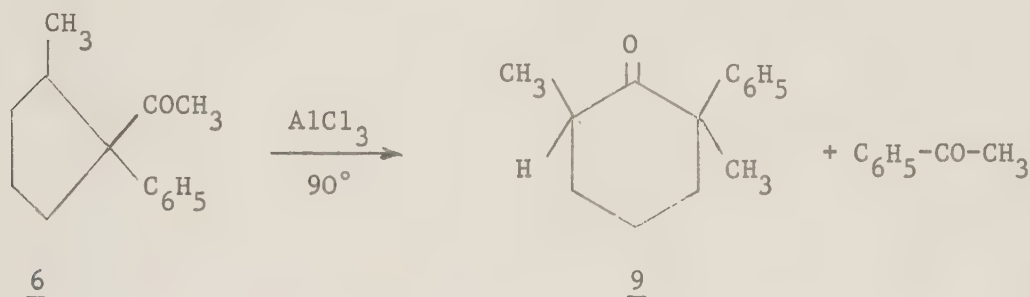


II. - ETUDE CINETIQUE DE L'ISOMERISATION DES METHYL-2 PHENYL-1 CYCLO-  
PENTYLALKYLCETONES. -

1. - Etude cinétique de l'isomérisation de la méthyl-2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone 6. -

En présence de chlorure d'aluminium anhydre, à 90°C, la méthyl-2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone conduit, comme pour les cétones de la série I, a un mélange dont les différents constituants ont été identifiés et dosés par spectroscopie RMN. En effet, la CPV, malgré l'essai de plusieurs colonnes, ne nous permet pas là encore de distinguer la cyclohexanone de transposition de la cétone de départ.

Les spectres RMN révèlent en plus de ces deux composés, la présence d'acétophénone. Il est à noter que ce dérivé avait déjà été mis en évidence lors de l'isomérisation de la diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone ; nous reviendrons ultérieurement sur ce point.



Les résultats de l'étude cinétique sont reportés dans le tableau 10 (figure 6).

L'équilibre entre les différentes cétones identifiées n'est atteint qu'au bout de 180 minutes et le pourcentage en produit de départ reste encore important (~ 30%).

Cette cétone s'isomérisise donc moins rapidement que celle qui lui correspond dans la série I. Ceci met en évidence l'importance, pour les diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones, du deuxième groupement méthyle en 2, qui facilite par effet inductif donneur, la coupure du cycle C<sub>5</sub> et de ce fait augmente la vitesse de formation de la cyclohexanone de transposition.



FIGURE 6. Isomérisation de la méthyl-2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone en présence d'AlCl<sub>3</sub> à 90°C.

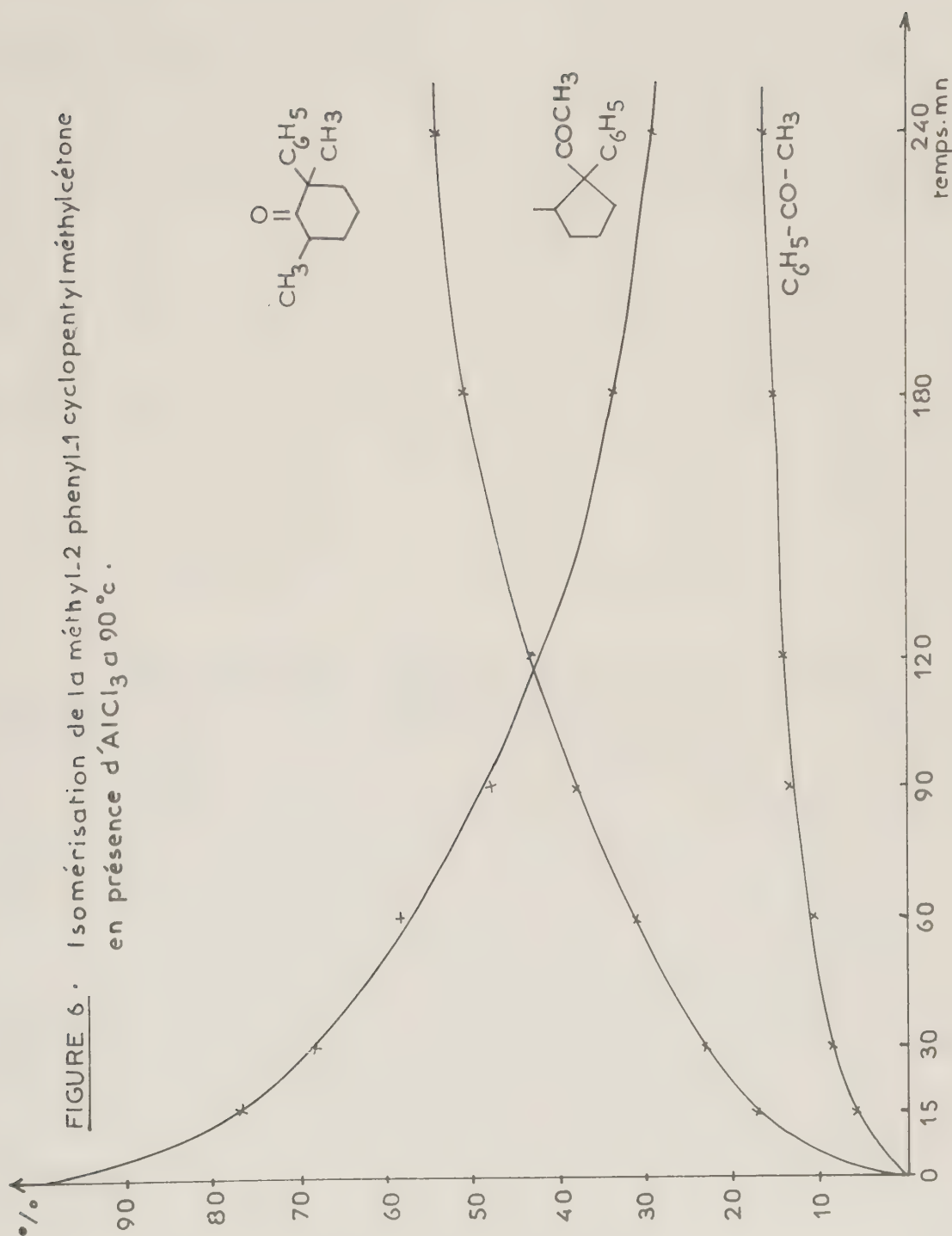
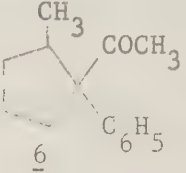
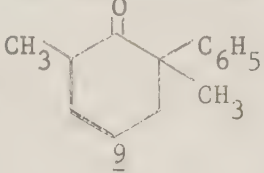
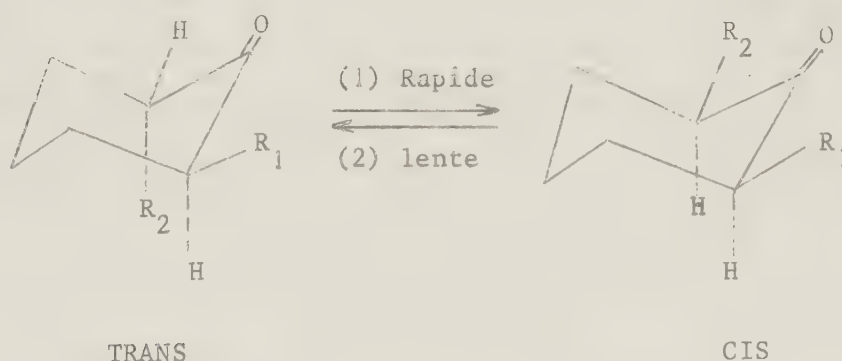




TABLEAU 10. - Isomérisation de la méthyl-2 phényl-1 cyclopentylméthyl-  
cétone 6 en présence d' $\text{AlCl}_3$  à  $90^\circ\text{C}$ .

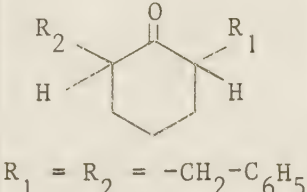
| Temps en minutes | % $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CO} - \text{CH}_3$ | %  | %  |
|------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 15               | 6                                                  | 76,5                                                                                | 17,5                                                                                 |
| 30               | 8,5                                                | 68                                                                                  | 23,5                                                                                 |
| 60               | 10,5                                               | 59                                                                                  | 30,5                                                                                 |
| 90               | 14                                                 | 48                                                                                  | 38                                                                                   |
| 120              | 14,5                                               | 42,5                                                                                | 43                                                                                   |
| 180              | 15                                                 | 34                                                                                  | 51                                                                                   |
| 240              | 16,5                                               | 29                                                                                  | 54,5                                                                                 |
| 300              | 17,5                                               | 26                                                                                  | 56,5                                                                                 |
| 420              | 19,4                                               | 21,6                                                                                | 59                                                                                   |

Pour les cétones du type II, un autre problème apparaît. Le carbone en 6 peut subir une épimérisation dans les milieux utilisés pour la transposition. Ce fait est mentionné dans la littérature (21). En effet, M. CORNUBERT et Coll. (21), ont reportés que pour les cyclohexanones disubstituées en  $\alpha$  et  $\alpha'$  une isomérisation trans - cis se produit en présence d'acide sulfurique.



La réaction est rapide dans le sens(1) et lente dans l'autre, ceci quel que soit l'agent épimérisant utilisé comme le montre le tableau 11.

TABEAU 11. - Epimérisation de la dibenzyl-2,6 cyclohexanone dans différents milieux. Pourcentages des isomères cis et trans à l'équilibre.

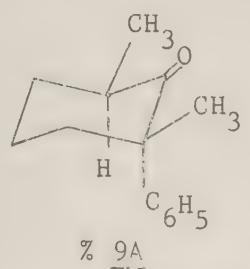
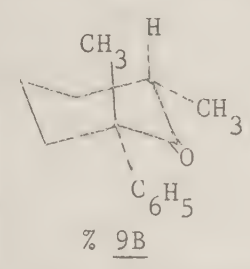
| <br>$R_1 = R_2 = -CH_2-C_6H_5$ | agent épimérisant | % isomère |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------|-----|
|                                                                                                                 |                   | trans     | cis |
| isomère<br>trans pur                                                                                            | HCl               | 23        | 77  |
|                                                                                                                 | NaOH              | 22        | 78  |
|                                                                                                                 | $C_2H_5ONa$       | 21        | 79  |
| isomère<br>cis pur                                                                                              | HCl               | 23        | 77  |
|                                                                                                                 | NaOH              | 21        | 79  |
|                                                                                                                 | $C_2H_5ONa$       | 20        | 80  |

De plus, que l'on parte de l'un ou de l'autre des isomères, un équilibre est atteint avec environ 20 à 25% de composé trans et 75 à 80% de dérivé cis qui serait l'isomère thermodynamiquement le plus stable.

Ces auteurs constatent le même phénomène d'énolisation avec des cyclohexanones trisubstituées, telle que la dibenzyl-2,6 méthyl-2 cyclohexanone.

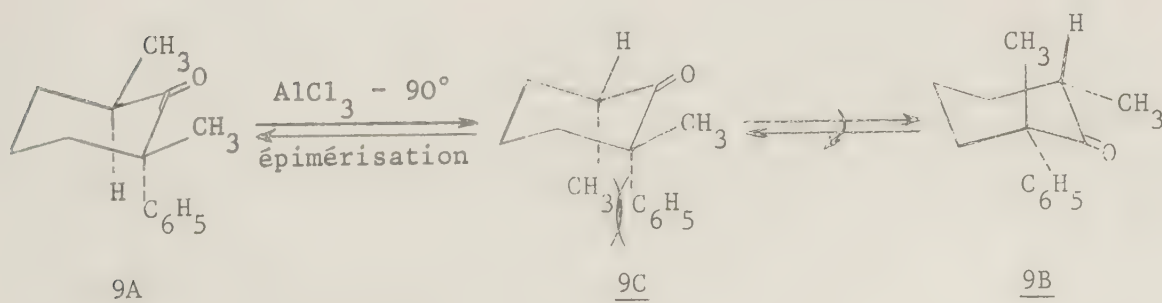
En ce qui nous concerne, nous avons vérifié que l'isomère 9A de la diméthyl-2,6 phényl-2 cyclohexanone, schématisé dans le tableau 12, s'épimérise dans de tels milieux et plus particulièrement dans les conditions de transposition. Les résultats de cette étude sont reportés dans le tableau page suivante.

TABLEAU 12. - Epimérisation de l'isomère 9A de la diméthyl-2,6 phényl-2 cyclohexanone en présence d' $\text{AlCl}_3$  à  $90^\circ$ .

| Temps en minutes                                                                                 | 0   | 15 | 30 | 60 | 90 | 120 | 180  | 300 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|----|----|----|-----|------|-----|
| <br>% <u>9A</u> | 100 | 92 | 88 | 85 | 82 | 80  | 79,5 | 80  |
| <br>% <u>9B</u> | 0   | 8  | 12 | 15 | 18 | 20  | 20,5 | 20  |

Après 90 minutes, l'équilibre entre les deux isomères est atteint, avec des valeurs semblables à celles notées par M. CORNUBERT et ses collaborateurs, soit 80% de produit initial 9A et 20% d'isomère épi-mérisé.

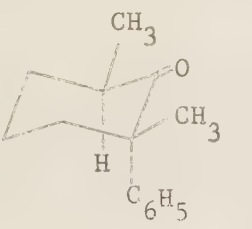
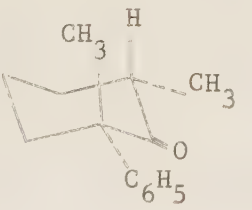
La superposition des spectres RMN de ce mélange d'une part et de celui des isomères A et B de la diméthyl-2,6 phényl-2 cyclohexanone dont nous avons déterminé la configuration lors de la synthèse de ce composé selon W.E. BACHMANN et L.B. WICK d'autre part, permet de conclure que l'énolisation de 9A conduit, dans une réaction équilibrée, à l'isomère 9B selon le schéma suivant :



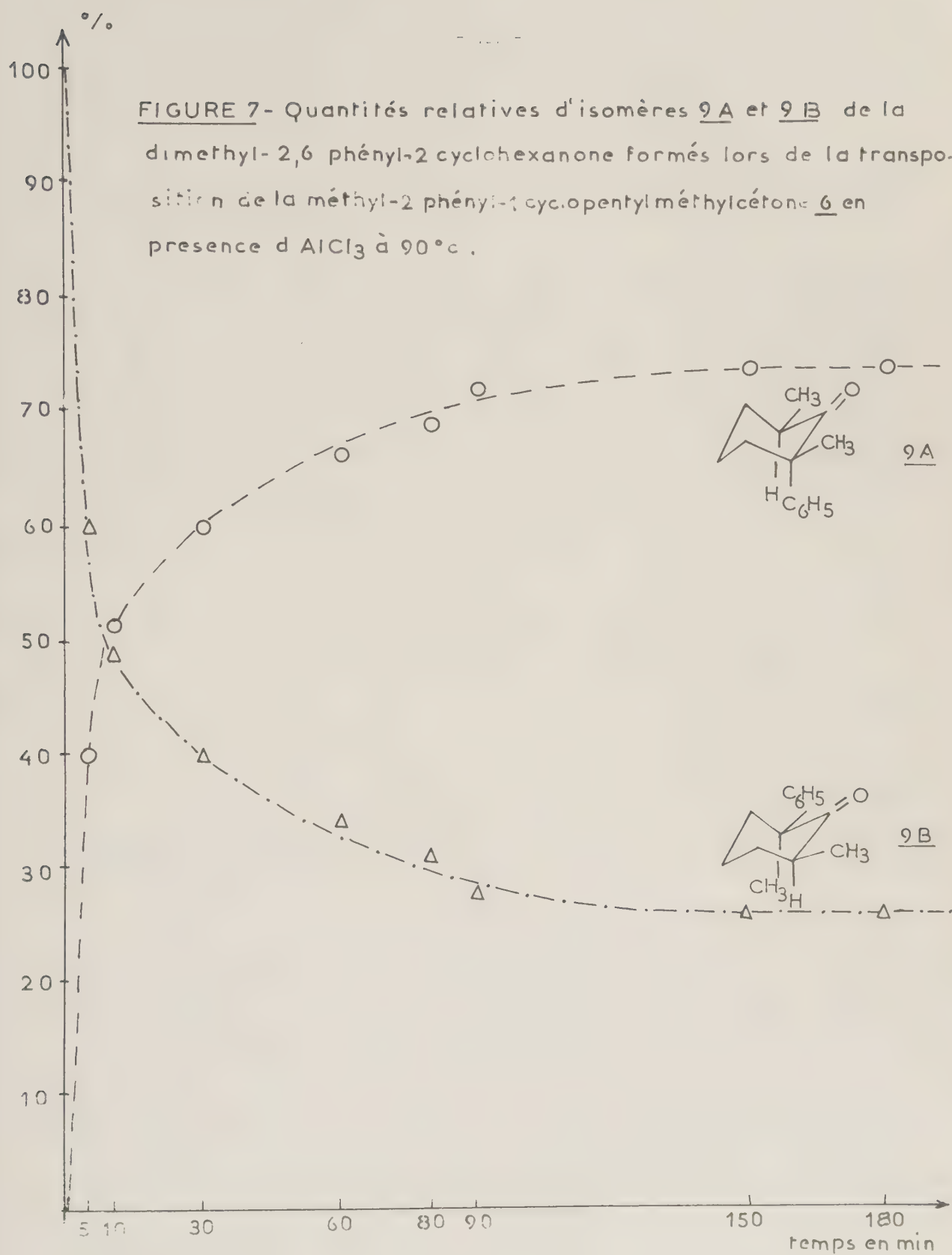
En effet, l'isomère 9A de la diméthyl-2,6 phényl-2 cyclohexanone en présence de chlorure d'aluminium s'énolise naturellement en une réaction équilibrée pour donner 9C. Du fait d'interactions déstabilisantes entre les groupements méthyle et phényle axiaux 2,6, cet intermédiaire doit immédiatement s'interconvertir en isomère 9B.

Nous retrouvons effectivement sur les spectres RMN des divers mélanges de transposition de la méthyl-2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone, la présence des deux isomères A et B de la diméthyl-2,6 phényl-2 cyclohexanone, dont nous reportons les % relatifs en fonction du temps d'isomérisation dans le tableau 13 (figure 7).

TABLEAU 13. - Quantités relatives d'isomère 9A et 9B de la diméthyl-2,6 phényl-2 cyclohexanone, formés lors de la transposition de la méthyl-2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone en présence de chlorure d'aluminium à 90°C.

| Temps en minutes                                                                                   | 5  | 10 | 30 | 60 | 80 | 90 | 150 | 180 | 300 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|
| <br>% <u>9A</u>  | 40 | 51 | 60 | 66 | 69 | 73 | 75  | 74  | 74  |
| <br>% <u>9B</u> | 60 | 49 | 40 | 34 | 31 | 27 | 25  | 26  | 26  |

L'ensemble de ces résultats montre que l'isomérisation de la méthyl-2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone conduit cinétiquement à l'isomère 9B de la diméthyl-2,6 phényl-2 cyclohexanone, qui s'épimérise, dans le milieu, en 9A plus stable thermodynamiquement, par l'intermédiaire de 9C.

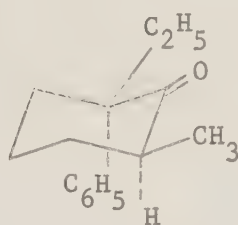




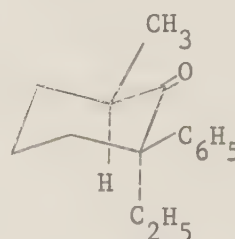
Ainsi, après 90 minutes, les quantités des deux isomères n'évo-  
luent plus et restent fixées respectivement pour les isomères A et B de  
la diméthyl-2,6 phényl-2 cyclohexanone de transposition à environ 75% et  
25%. Ces valeurs sont en accord, d'une part avec les données de la litté-  
rature (21), et d'autre part avec les résultats des essais d'énolisation  
effectués sur l'échantillon authentique de l'isomère 9A.

## 2. - Etude cinétique de l'isomérisation de la méthyl-2 phényl-1 cyclo- pentyléthylcétone 7. -

Une fois encore, la RMN et la CPV sont nécessaires à l'identi-  
fication et au dosage des différents composés issus de l'isomérisation  
de cette cétone 7. On note, mise à part la méthyl-2 phényl-1 cyclopentyl-  
éthylcétone non transposée, la présence de deux autres composés. D'une  
part l'éthyl-2 méthyl-6 phényl-2 cyclohexanone sous forme de deux isomères  
dont les pourcentages relatifs sont de l'ordre de 70% pour l'isomère de  
type A et de 30% pour le dérivé B. Là aussi, la cyclohexanone isomère B  
se forme initialement, puis s'énolise en 10A.

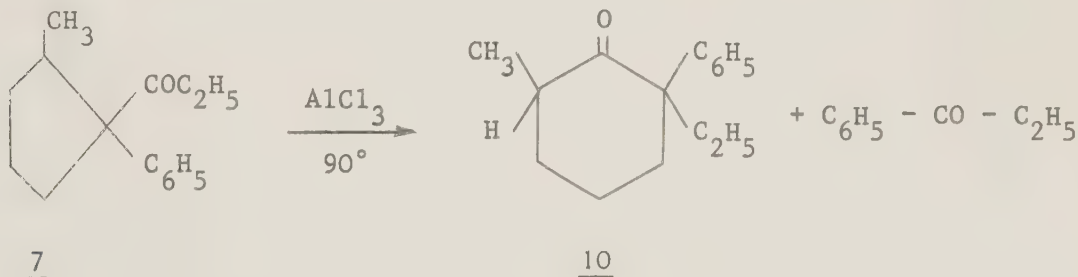


10A = 70%



10B = 30%

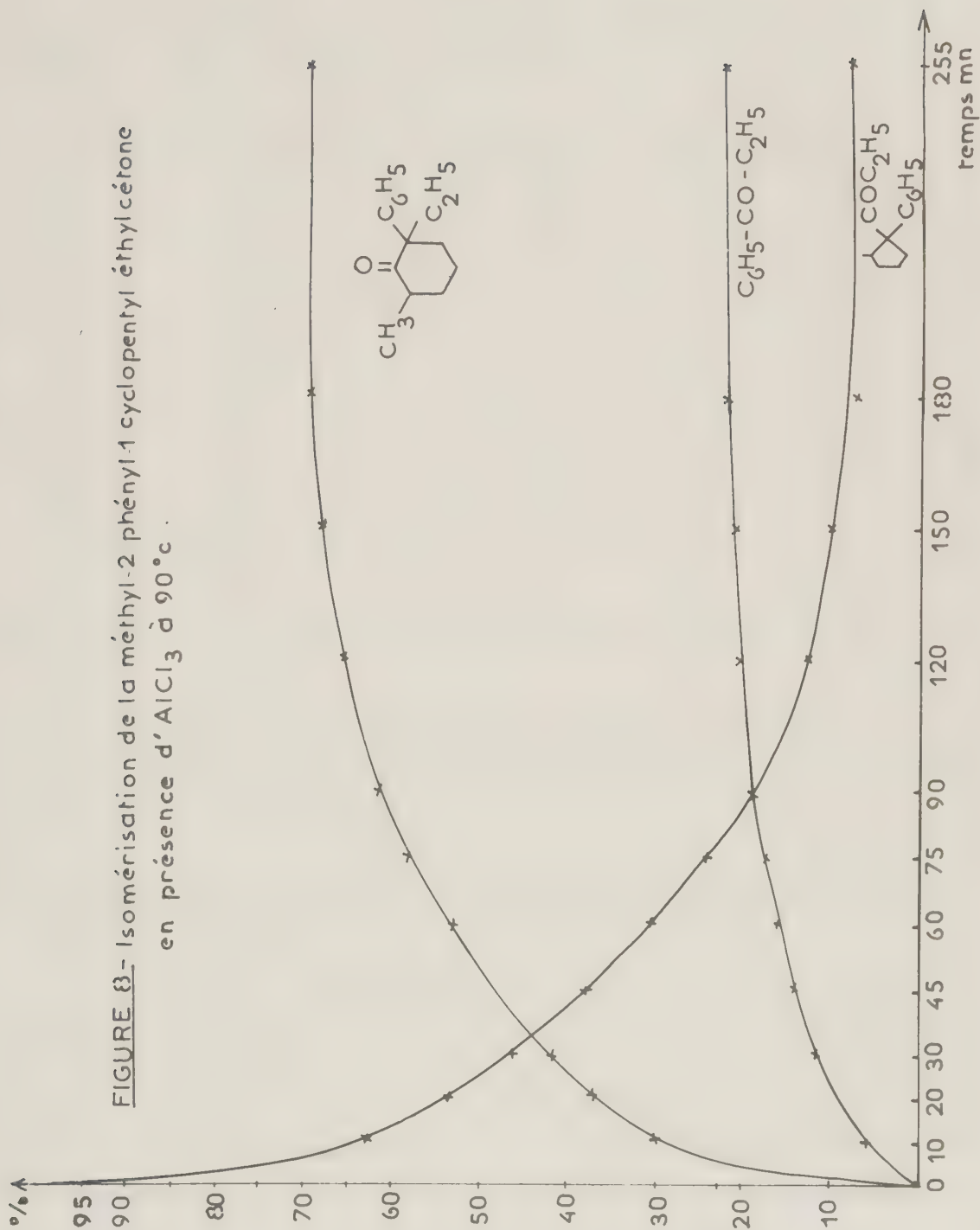
D'autre part, comme dans le cas de l'isomérisation de la dimé-  
thyl-2,2 phényl-1 cyclopentyléthylcétone (série I), on note la présence  
de l'éthylphénylcétone.



Les résultats de l'étude cinétique sont consignés dans le ta-  
bleau 14 et représentés par la courbe figure 8.

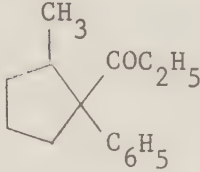
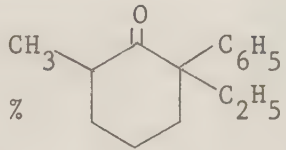


FIGURE 8- Isomérisation de la méthyl-2 phényl-1 cyclopentyl éthylcétone  
en présence d' $\text{AlCl}_3$  à  $90^\circ\text{C}$ .





TABEAU 14. - Isomérisation de la méthyl-2 phényl-1 cyclopentyléthyl-  
cétone 7 en présence d' $\text{AlCl}_3$  à  $90^\circ\text{C}$ .

| Temps<br>en<br>minutes | % $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CO-C}_2\text{H}_5$ | <div>  <br/> <u>7</u> </div> | <div>  <br/> <u>10</u> </div> |
|------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10                     | 6,5                                              | 62,5                                                                                                          | 30                                                                                                              |
| 20                     | 9                                                | 53,5                                                                                                          | 37,5                                                                                                            |
| 30                     | 11,5                                             | 46,5                                                                                                          | 42                                                                                                              |
| 45                     | 14                                               | 38                                                                                                            | 48                                                                                                              |
| 60                     | 16,5                                             | 31                                                                                                            | 52,5                                                                                                            |
| 75                     | 17,5                                             | 24                                                                                                            | 58,5                                                                                                            |
| 90                     | 19                                               | 19                                                                                                            | 62                                                                                                              |
| 120                    | 20,7                                             | 12,8                                                                                                          | 66,5                                                                                                            |
| 150                    | 21                                               | 10,5                                                                                                          | 68,5                                                                                                            |
| 180                    | 22                                               | 8                                                                                                             | 70                                                                                                              |
| 255                    | 23                                               | 8                                                                                                             | 69                                                                                                              |

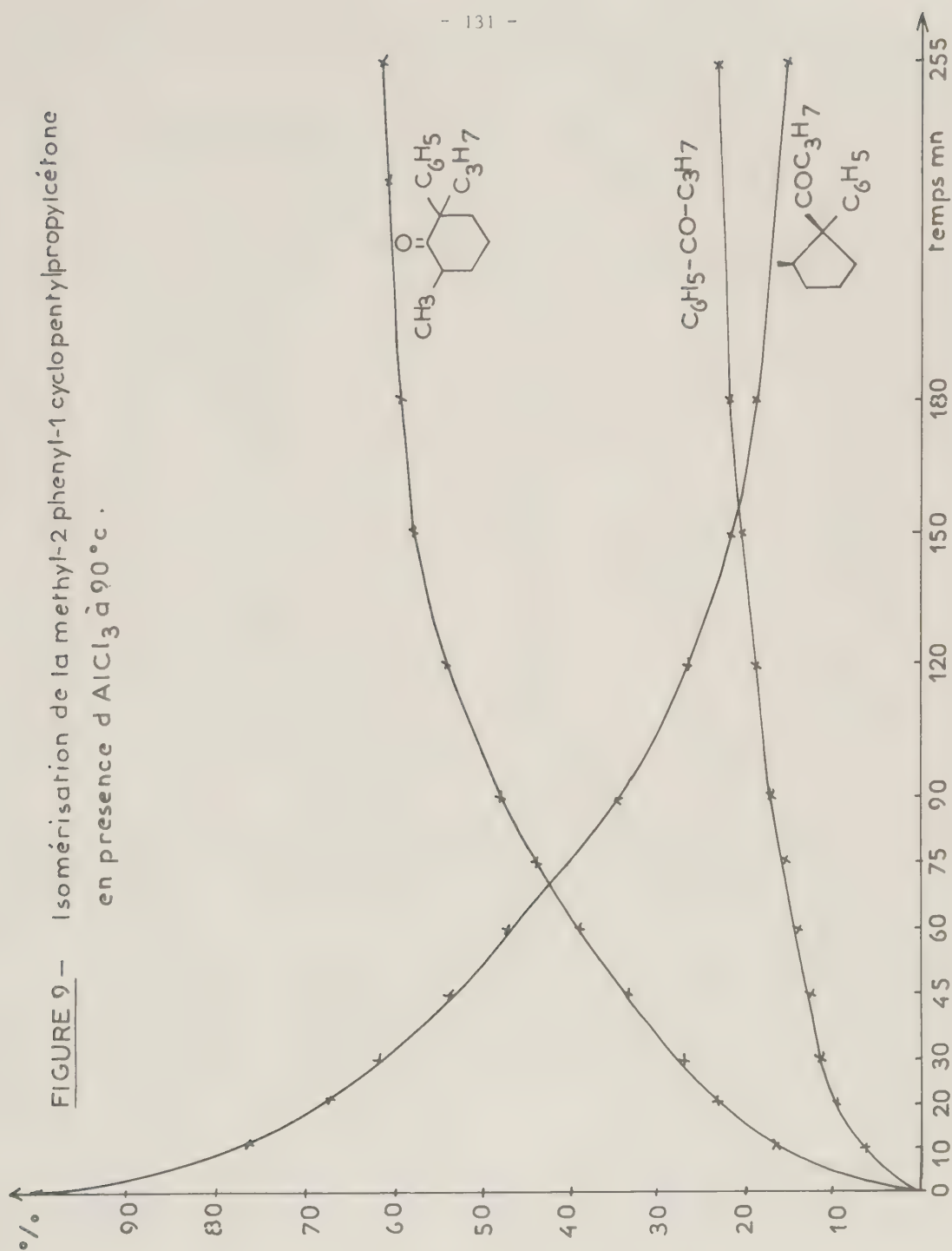
L'équilibre entre les différentes espèces carbonylées, inter-  
vient après 180 minutes de contact, temps au bout duquel il ne reste plus  
que 8% de cétone non isomérisée.

3. - Etude cinétique de l'isomérisation de la méthyl-2 phényl-1 cyclo-  
pentylpropylcétone 8. -

Similairement au cas précédent, après 180 minutes d'isomérisa-  
tion, moment où l'équilibre entre les différentes cétones est atteint  
(tableau 15, figure 9), on isole 19% de produit initial, que l'on peut  
facilement séparer sur plaque à l'échelle préparative, de la propylphényl-  
cétone et de la méthyl-6 phényl-2 propyl-2 cyclohexanone de transposition  
isolée sous forme des deux isomères de type B et A. L'un, B, s'énolisant en  
l'autre. Leur pourcentage respectif, au moment de l'équilibre des diffé-  
rents composants du mélange, est évalué par RMN à 70 et 30%  $\pm$  5%.

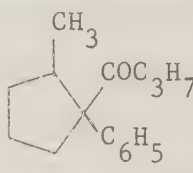
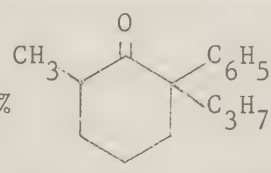


FIGURE 9 — Isomérisation de la méthyl-2 phényl-1 cyclopentylpropylcétone  
en présence d'AlCl<sub>3</sub> à 90 °C .



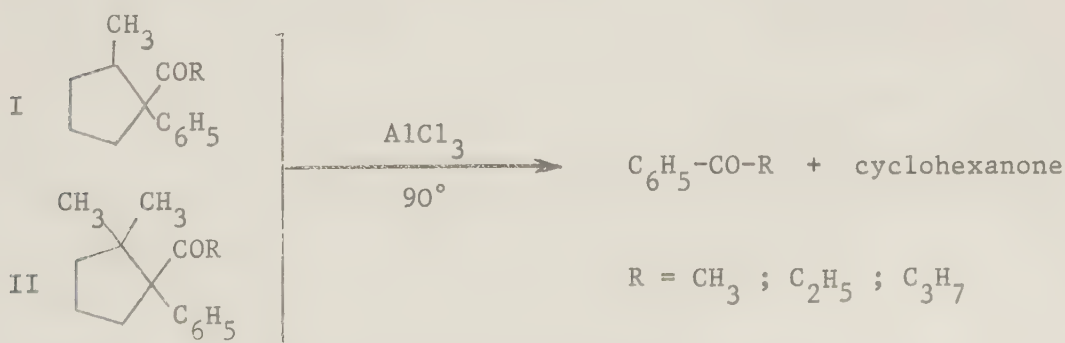


TABEAU 15. - Isomérisation de la méthyl-2 phényl-1 cyclopentylpropyl-  
cétone 8 en présence d' $\text{AlCl}_3$  à  $90^\circ\text{C}$ .

| Temps<br>en<br>minutes | % $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CO-C}_3\text{H}_7$ | %<br><br><u>8</u> | %<br><br><u>11</u> |
|------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10                     | 6,5                                              | 76,5                                                                                               | 17                                                                                                   |
| 20                     | 9,5                                              | 67                                                                                                 | 23,5                                                                                                 |
| 30                     | 11,5                                             | 62                                                                                                 | 26,5                                                                                                 |
| 45                     | 12,5                                             | 53,5                                                                                               | 33                                                                                                   |
| 60                     | 14                                               | 47,5                                                                                               | 38,5                                                                                                 |
| 75                     | 15                                               | 41                                                                                                 | 44                                                                                                   |
| 90                     | 17                                               | 35                                                                                                 | 48                                                                                                   |
| 120                    | 19                                               | 27                                                                                                 | 54                                                                                                   |
| 150                    | 20,8                                             | 22                                                                                                 | 57,5                                                                                                 |
| 180                    | 22                                               | 19                                                                                                 | 59                                                                                                   |
| 255                    | 23,5                                             | 15                                                                                                 | 61,5                                                                                                 |

L'ensemble de ces résultats cinétiques vont ainsi nous permettre de transposer à partir d'un seul essai, chacune des cétones de type I et II optiquement pures, pour en déduire la stéréochimie de la réaction.

Nous avons également noté que les isomérisations des diméthyl-2,2 et méthyl-2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones des séries I et II, dans les conditions où nous les avons faites, conduisent indifféremment à un produit de coupure l'alkylphénylcétone :



Bien que ce ne soit pas là notre but, nous avons tenté d'expliquer par quel processus ce composé peut se former.

4. - Essai d'interprétation du mécanisme de formation de l'alkylphénylcétone lors de l'isomérisation des diméthyl-2,2 et méthyl-2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones. -

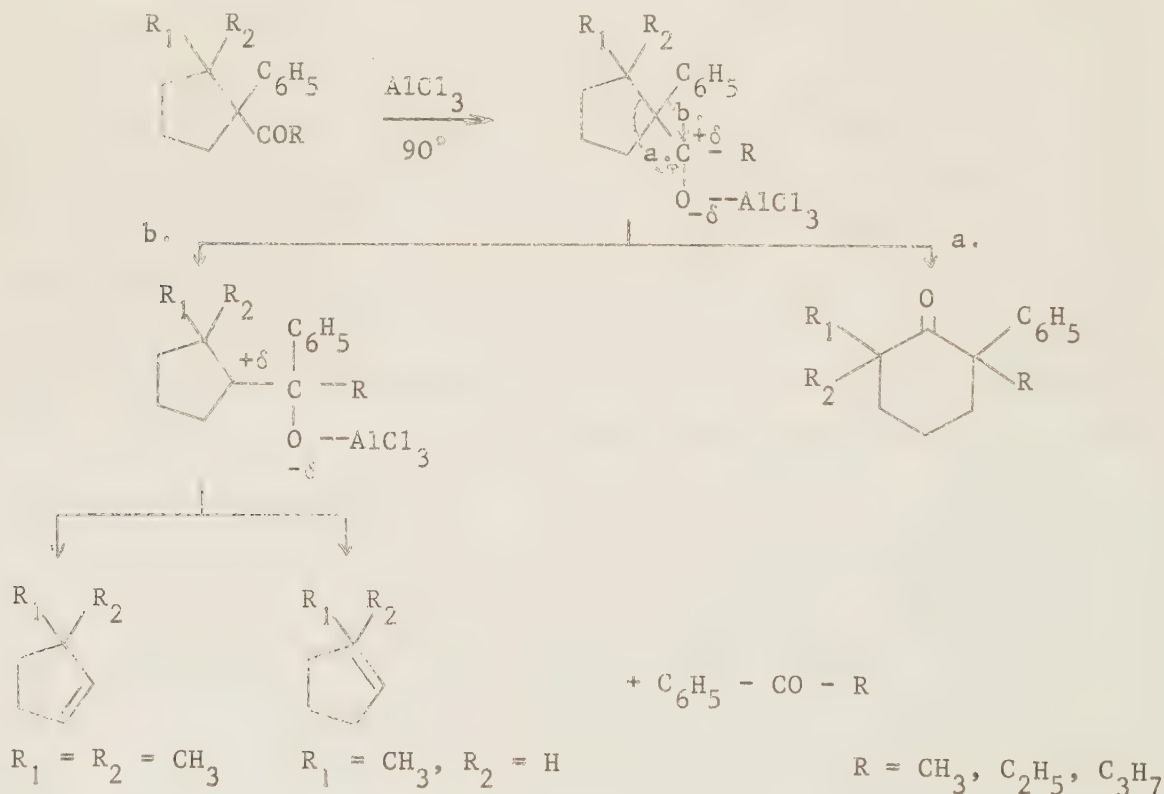
Le fait que les cétones de la série I aussi bien que celles de la série II mènent lors de l'isomérisation au même dérivé de coupure, nous a conduit à interpréter sa formation de la façon suivante.

Nous supposons que ces alkylphénylcétones (voir schéma ci-dessous), se forment à partir d'un intermédiaire qui résulterait de la migration du groupement phényle sur l'atome de carbone du carbonyle complexé par  $AlCl_3$ . La coupure de la liaison fixant cet atome au cycle, conduirait aux alkylphénylcétones ( $R = CH_3$  ;  $C_2H_5$  ;  $C_3H_7$ ) identifiées sans aucune ambiguïté par CPV et RMN. A côté de celles-ci, se formerait :

- soit le diméthyl-3,3 cyclopentène-1,2 lors de l'isomérisation des cétones de type I.

- soit le méthyl-1 cyclopentène-1,2 lors de la transposition des composés de la série II.

Malheureusement il n'a pas été possible de mettre en évidence ces dérivés cycléniques. En effet, il est probable que ces composés éthyléniques se polymérisent dans les milieux réactionnels utilisés.



Il est à noter que A. FRY (22) a déjà envisagé de telles fragmentations pour d'autres composés carbonylés.

L'étude cinétique de l'isomérisation des diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones d'une part et des méthyl-2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones d'autre part, nous permet de sélectionner les meilleures conditions de transposition de ces produits. Les cétones de type I conduisent après un temps relativement court (120 minutes) à une quantité importante de cyclohexanones de transposition (environ 80%). La purification sur plaque à l'échelle préparative des mélanges isomérisés (KIESELGEL MERCK F. 254, éluant benzène) donne ici plus de 95% d'alkyl-2 diméthyl-6,6 phényl-2 cyclohexanones de transposition.

Pour les composés de type II, l'isomérisation est plus lente, 3 heures sont nécessaires pour obtenir le meilleur rendement en alkyl-2 méthyl-6 phényl-2 cyclohexanones. Là encore, afin d'enrichir le mélange de transposition en cétone cyclohexanique, le passage sur plaque à l'échelle préparative est utilisé. Il permet d'obtenir respectivement 95% de méthyl-6 éthyl-2 phényl-2 cyclohexanone et 80% de méthyl-6 propyl-2 phényl-2 cyclohexanone.

Par contre, malgré plusieurs tentatives, le traitement à l'hypobromite de sodium du mélange issu de l'isomérisation de la méthyl-2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone permet d'obtenir seulement 61% de cyclohexanone transposée à côté de 49% de produit initial, dont il faudra nécessairement tenir compte lors de l'étude stéréochimique.

De plus, l'isomérisation des cétones de la série II, conduit à un isomère déterminé B de la cyclohexanone de transposition. Cet isomère instable dans le milieu s'épimérise au niveau du carbone 6 porteur d'un hydrogène pour donner à raison de 80% l'isomère de type A. Il est donc clair dès à présent que de ce fait le centre chiral en 6 dans cette série de cétone ne jouera pas un rôle essentiel dans l'étude stéréochimique faite à partir de dérivés optiquement actifs.

Ainsi la sélection des conditions d'isomérisation réalisée au cours de ce chapitre va permettre, à partir des cétones de type I et II optiquement pures, l'étude stéréochimique de l'extension de cycle.



## CHAPITRE II



ETUDE STEREOCHIMIQUE DE L'ISOMERISATION DES DIMETHYL-2,2  
PHENYL-1 CYCLOPENTYLALKYLCETONES ET DES METHYL-2 PHENYL-1  
CYCLOPENTYLALKYLCETONES OPTIQUEMENT ACTIVES





A. - SYNTHÈSE ET CONFIGURATION DES DIMÉTHYL-2,2 PHÉNYL-1 CYCLOPENTYLALKYL-  
CÉTONES ET DES MÉTHYL-2 PHÉNYL-1 CYCLOPENTYLALKYLCÉTONES OPTIQUEMENT  
ACTIVES

-----

Après avoir identifié les produits obtenus lors de la trans-  
position des diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones (série I)  
et des méthyl-2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones (série II), nous avons  
étudié la stéréochimie de l'extension de cycle en utilisant un des énan-  
tiomères de ces composés dont nous précisons la synthèse.

I. - SYNTHÈSE ET PURETÉ OPTIQUE DES ACIDES (+) DIMÉTHYL-2,2 ET (+)

MÉTHYL-2 PHÉNYL-1 CYCLOPENTANECARBOXYLIQUES; PRÉPARATION DES

DIMÉTHYL-2,2 ET MÉTHYL-2 PHÉNYL-1 CYCLOPENTYLALKYLCÉTONES

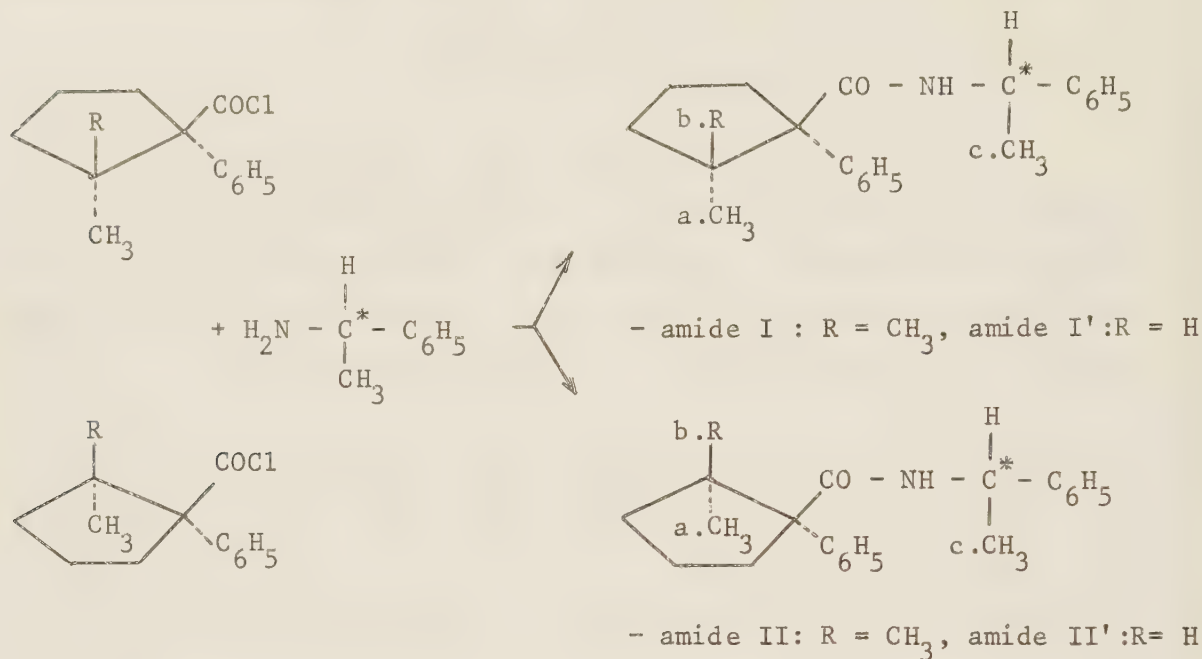
OPTIQUEMENT ACTIVES. -

Pour les dérivés de type I, il s'agit tout d'abord de préparer  
l'acide diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique optiquement actif  
à partir du racémique. Pour cela, ce dernier est combiné à un léger excès  
de cinchonidine en solution dans l'alcool éthylique 70% à chaud. Par re-  
froidissement, les sels de cinchonidine diastéréoisomère précipitent.  
Après plusieurs recristallisations dans l'alcool, on isole un sel de point  
de fusion 170°C. Celui-ci, traité par une solution d'acide chlorhydrique  
à 10% conduit à l'acide (+) diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique,  
 $F = 106^\circ$ ,  $(\alpha)_{400}^{28^\circ} = +333^\circ$  ( $\text{CH}_3\text{OH} - 1$ ), alors que les eaux de recristal-  
lisations, donnent, en milieu acide minéral fort, l'isomère négatif,  
 $F = 101^\circ$ ,  $(\alpha)_{400}^{28^\circ} = -259^\circ$ .

Nous avons opéré de la même manière avec l'acide méthyl-2 phé-  
nyl-1 cyclopentanecarboxylique. A partir du sel de cinchonidine de point  
de fusion = 135°C, on obtient après traitement à l'acide chlorhydrique  
10%, l'acide (+) méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique,  $(\alpha)_{400}^{28^\circ} = +390^\circ$   
( $\text{CH}_3\text{OH} - 1$ ), qui correspond à l'isomère cis méthyl - phényl (Cf. chapi-  
tre I).

En possession de ces acides, nous avons déterminé leur pureté  
optique. Celle-ci a pu être précisée en utilisant la méthode RMN décrite

par M. RABAN et K. MISLÖW (32). Le chlorure de l'acide racémique des acides (+), diméthyl-2,2, ou (+) méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarboxyliques, traité à froid par la (+)  $\alpha$ -phényléthylamine, conduit à deux amides diastéréoisomères avec un rendement voisin de 100% (schéma).



Les spectres de RMN (A et B) figure 10, des amides I et II issus du chlorure de l'acide diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique, montrent que les groupes diastéréotopes dont les glissements chimiques sont les plus distincts ( $\Delta\delta = 3 \text{ Hz}$ ), correspondent aux groupements méthyles ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ) notés a et b. Le fait que ces signaux soient des singulets, permet un dosage aisé.

Parallèlement, les spectres (A et B) figure 11, des amides I' et II' provenant du chlorure de l'acide monométhylé en 2, indiquent que les glissements chimiques les plus nets ( $\Delta\delta = 6 \text{ Hz}$ ) sont ceux des groupements méthyles diastéréotopes a et c. Là encore la faible multiplicité des signaux facilite le dosage.

Tout comme pour le racémique, le chlorure de l'acide (+) diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique  $[\alpha]_{400}^{28} = + 333^\circ (\text{CH}_3\text{OH} - 1)$ , traité par la (+)  $\alpha$ -phényléthylamine, donne l'amide correspondant ( $\text{F} = 85^\circ\text{C}$ ) dont le spectre de RMN (B) contrairement au précédent (A), révèle des singulets uniques à 0,83 ppm et 1,32 ppm qui correspondent respectivement aux groupes  $\text{CH}_3$  a. et  $\text{CH}_3$  b.

FIGURE 10 · Spectres de RMN (A et B) des amides diastéréoisomères I et II (pris dans  $\text{CDCl}_3$  à 60 MHz).

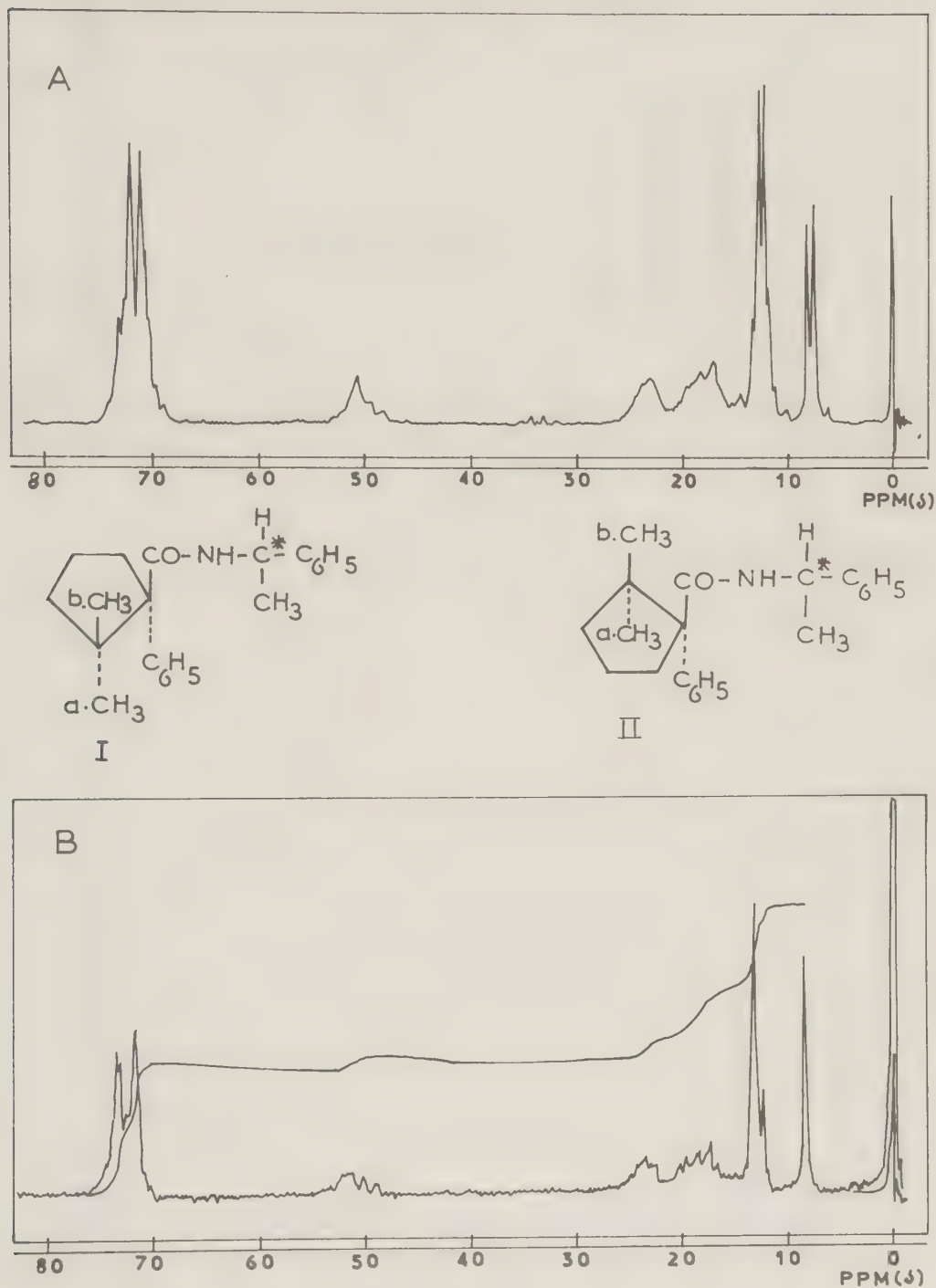
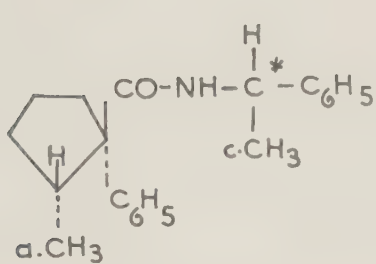
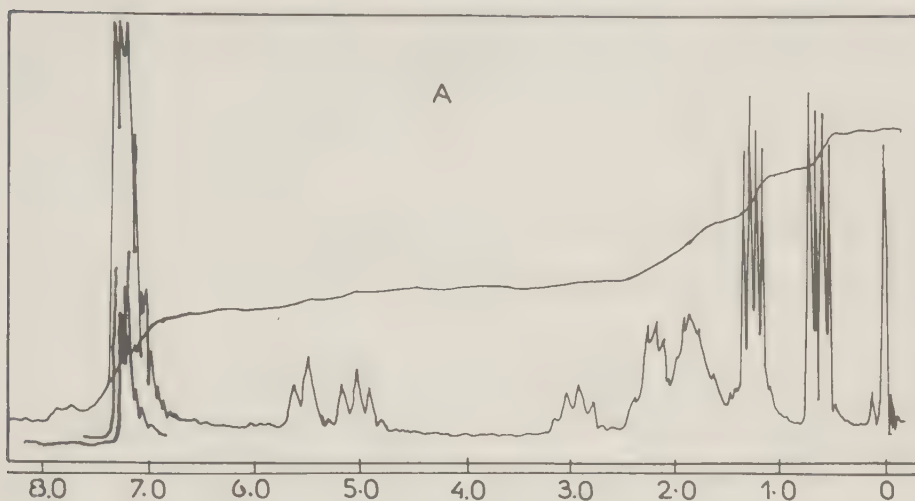
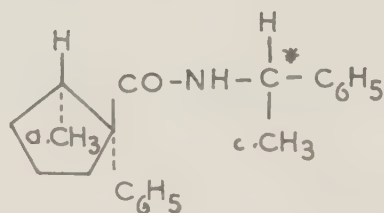




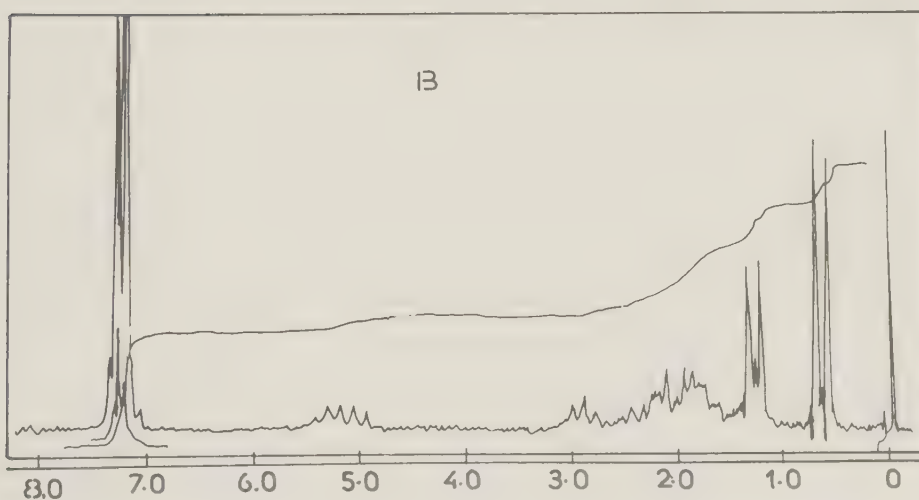
FIGURE 11- Spectres R.M.N. (AetB) des amides diastéréoisomères I'et II" (pris dans CDCl<sub>3</sub> à 60 MHz)



I'



II'





Autrement dit, seul l'un des diastéréoisomères semble s'être formé. Pour plus de sûreté, nous avons enregistré le spectre à 100 MHz avec un étalement sur 100 Hz. On retrouve, dans ces conditions, les résultats précédemment observés, c'est-à-dire présence d'un seul diastéréoisomère.

En chromatographie en phase vapeur (colonne SE 30 à 200°C) le mélange d'amide I et II provenant de l'acide racémique diméthylé en 2, donne deux pics de hauteur voisine. L'amide issu de l'acide actif n'en donne qu'un seul.

Il en est de même pour la spectroscopie infrarouge qui révèle, dans le premier cas, la présence de deux bandes C=O et d'une seule dans le second.

Un résultat en tout point analogue est obtenu avec le chlorure de l'acide (+) méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique  $(\alpha)_{400}^{28} = + 390^\circ$  ( $\text{CH}_3\text{OH} - 1$ ), qui donne avec la (+)  $\alpha$ -phényléthylamine, l'amide de point de fusion 89°C, dont le spectre de RMN (B) figure 11, présente à 0,65 ppm et 1,28 ppm des doublets uniques respectivement dus aux substituants  $\text{CH}_3$  a. et  $\text{CH}_3$  c. Le spectre enregistré à 100 MHz et la chromatographie en phase vapeur (colonne SE 30 à 200°C) confirment ce fait.

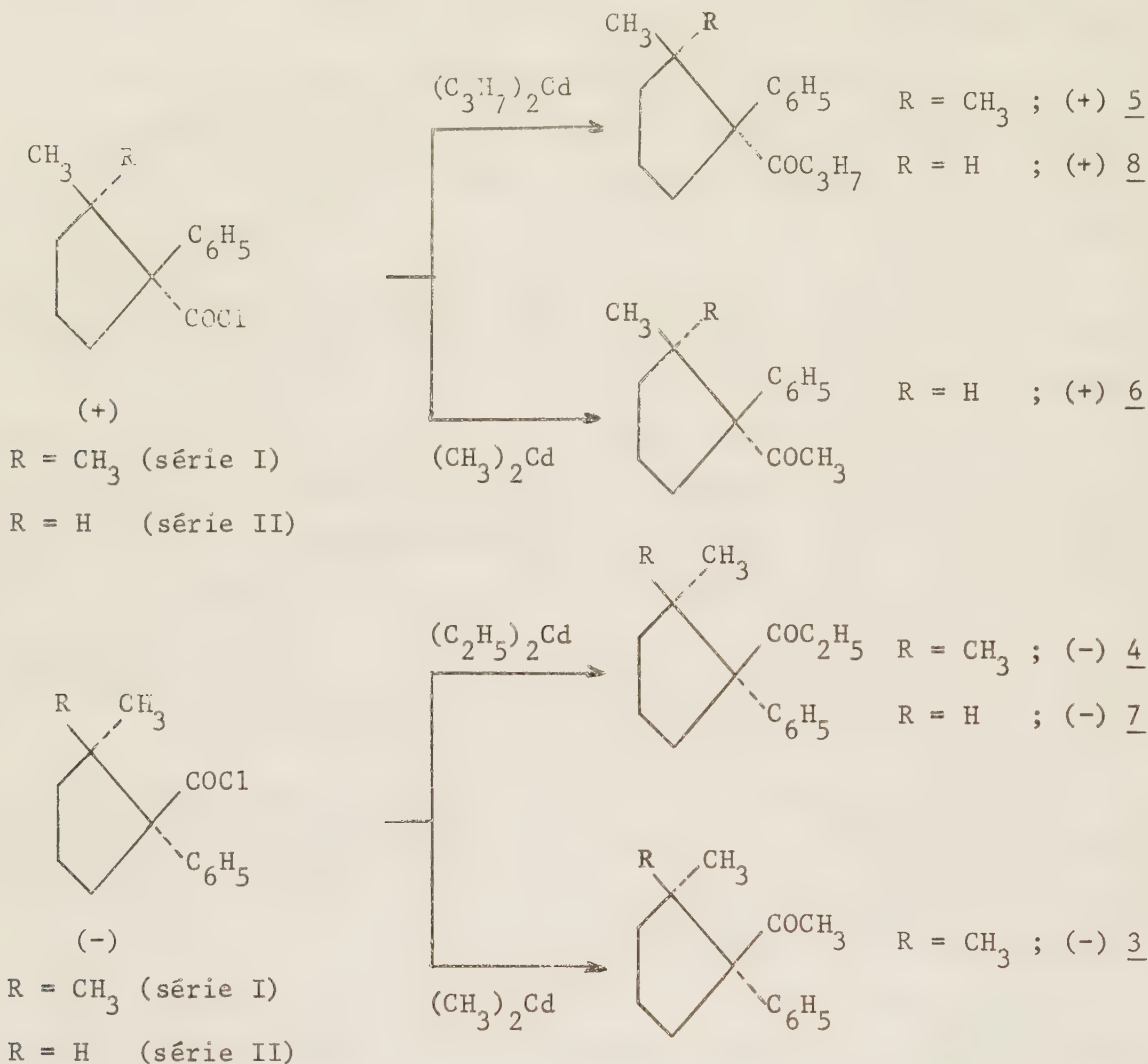
Ainsi, la valeur maximum de la pureté optique obtenue pour les acides (+) méthyl-2 et (+) diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentanecarboxyliques, souligne l'efficacité du couple cinchonidine - alcool éthylique, dans la séparation des énantiomères de ces deux acides.

A partir de ceux-ci nous avons préparé les diméthyl-2,2 et méthyl-2 phényl-1 cyclopentylalkylcétone optiquement actives respectivement des séries I et II.

L'action du diméthylcadmium et du diéthylcadmium sur le chlorure de l'acide (-) diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique, conduit à la (-) diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone et à la (-) diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentyléthylcétone, alors que le chlorure de l'acide (+) diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique traité par le dipropylcadmium conduit à la (+) diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylpropylcétone.

Les cétones de la série II, sont obtenues optiquement actives selon le même processus. D'une part le chlorure de l'acide (+) méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique traité par le diméthylcadmium et le dipropylcadmium mène respectivement à la (+) méthyl-2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone et à la (+) méthyl-2 phényl-1 cyclopentylpropylcétone.

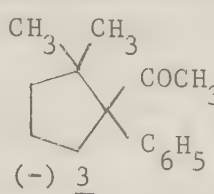
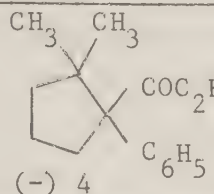
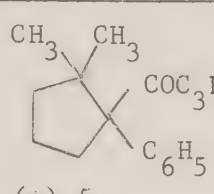
D'autre part, l'énantiomère négatif de ce chlorure d'acide donne en présence de diéthylcadmium, la (-) méthyl-2 phényl-1 cyclopentyléthylcétone. Le schéma ci-dessous résume ceci :

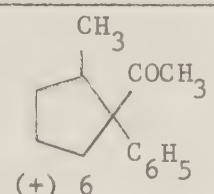
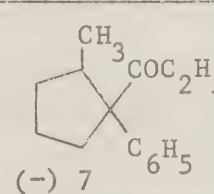
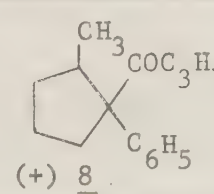


Les caractéristiques physiques et spectrales des cétones (-) et (+) de la série I (diméthylées en 2 sur le cycle pentanique), sont résumées dans le tableau 16. Celles des dérivés carbonylés (+) et (-) de la série II (monométhylés en 2) le sont dans le tableau 17.

Nous allons maintenant déterminer la configuration absolue des diméthyl-2,2 et méthyl-2 phényl-1 cyclopentylalkylcétone optiquement actives ainsi que celle des acides qui leur ont donné naissance.

TABLEAUX 16 et 17. - Caractéristiques des diméthyl-2,2 et méthyl-2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones.

| TABLEAU 16                                                                        | RMN <sup>(1)</sup><br>$\delta_{CH_3}$ ppm (s) | IR <sup>(2)</sup><br>en $cm^{-1}$          | UV <sup>(3)</sup><br>$\pi \rightarrow \pi^*$<br>$\lambda_{max}$<br>$\epsilon_{max}$ | $n \rightarrow \pi^*$<br>C=O<br>$\lambda_{max}$<br>$\epsilon_{max}$ |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|  | 0,70      1,20                                | $\nu(C=O) = 1715$<br><br>$\nu(C=C) = 1600$ | $\lambda_{max}$ 260 nm<br><br>$\epsilon_{max}$ 436                                  | 297 nm<br><br>224                                                   |
|  | 0,71      1,20                                | $\nu(C=O) = 1715$<br><br>$\nu(C=C) = 1600$ | $\lambda_{max}$ 260 nm<br><br>$\epsilon_{max}$ 340                                  | 295 nm<br><br>193                                                   |
|  | 0,71      1,20                                | $\nu(C=O) = 1710$<br><br>$\nu(C=C) = 1600$ | $\lambda_{max}$ 260 nm<br><br>$\epsilon_{max}$ 310                                  | 297 nm<br><br>190                                                   |

| TABLEAU 17                                                                          | RMN <sup>(1)</sup><br>$\delta_{CH_3}$ ppm (d) | IR <sup>(2)</sup><br>en $cm^{-1}$          | UV <sup>(3)</sup><br>$\pi \rightarrow \pi^*$<br>$\lambda_{max}$<br>$\epsilon_{max}$ | $n \rightarrow \pi^*$<br>C=O<br>$\lambda_{max}$<br>$\epsilon_{max}$ |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|  | 0,59 (J = 7Hz)                                | $\nu(C=O) = 1705$<br><br>$\nu(C=C) = 1600$ | $\lambda_{max}$ 260 nm<br><br>$\epsilon_{max}$ 235                                  | 297 nm<br><br>226                                                   |
|  | 0,59 (J = 7Hz)                                | $\nu(C=O) = 1705$<br><br>$\nu(C=C) = 1600$ | $\lambda_{max}$ 258 nm<br><br>$\epsilon_{max}$ 256                                  | 295 nm<br><br>248                                                   |
|  | 0,59 (J = 7Hz)                                | $\nu(C=O) = 1705$<br><br>$\nu(C=C) = 1600$ | $\lambda_{max}$ 260 nm<br><br>$\epsilon_{max}$ 270                                  | 295 nm<br><br>270                                                   |

Nous avons vérifié que toutes ces cétones étaient chromatographiquement pures sur :

PERKIN-ELMER F. 11 à ionisation de flamme, colonne carbowax 20 M, 2 M, T = 200°C, gaz vecteur : azote.

(1) VARIAN A-60, solvant  $CCl_4$

(2) PERKIN-ELMER 457 ; solvant  $CCl_4$

(3) BECKMAN, modèle DK.2B, solvant cyclohexane ; température 28°C.

II - DETERMINATION DE LA CONFIGURATION DES DIMETHYL-2,2 ET METHYL-2  
PHENYL-1 CYCLOPENTYLALKYL CÉTONES AINSI QUE CELLE DES ACIDES  
PRECURSEURS (+) DIMETHYL-2,2 ET (+) METHYL-2 PHENYL-1 CYCLO-  
PENTANECARBOXYLIQUES. -

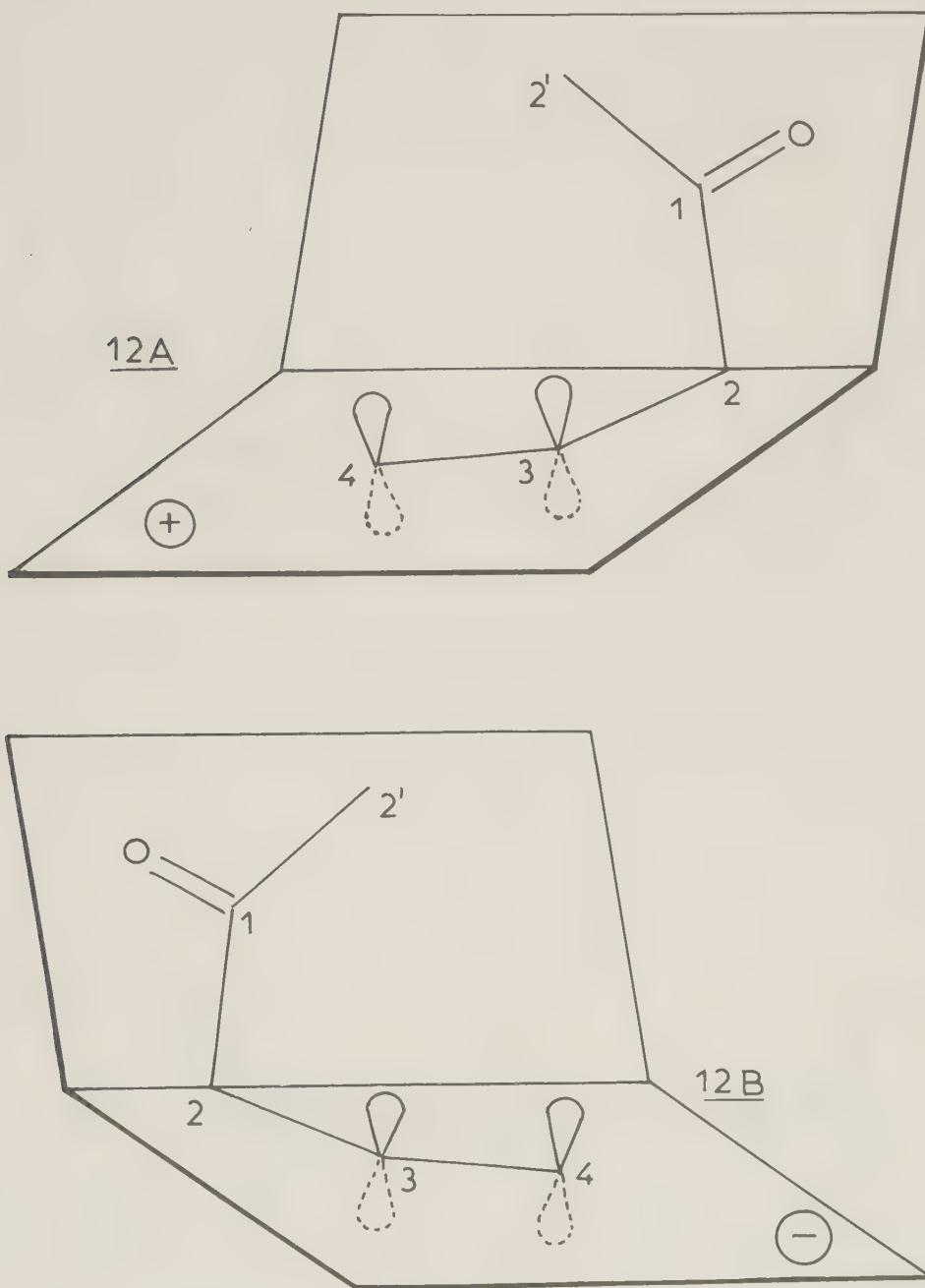
Nous allons déterminer cette configuration à partir des propriétés optiques du chromophore  $\beta$ - $\gamma$  éthylénique, qui est caractéristique de ces composés. Les propriétés optiques d'un tel chromophore, ont fait l'objet ces dernières années, de nombreuses études (10, 30, 33 à 47, 49). Plus précisément, K. MISLOW et ses collaborateurs (30), ont mis au point une règle dite des octants étendue aux cétones  $\beta$ - $\gamma$  insaturées. Nous développons plus loin les considérations qui ont permis à ces auteurs d'y aboutir. Cette règle postule qu'il existe des substituants dont la disposition géométrique dans des octants particuliers est suffisante pour déterminer le signe de l'effet COTTON. Celle-ci établie pour des molécules rigides peut être étendue à des systèmes conformationnellement mobiles, tels que la phényl-3 cholestanone-2 et les  $\alpha$ -phénylcétones à chaîne ouverte. Nous l'avons appliqué à nos cétones pour en déterminer la configuration.

Ces chromophores cétoniques  $\beta$ - $\gamma$  insaturés présentent en ultraviolet une exaltation assez considérable de la bande d'absorption située aux environs de 290 nm qui est attribuable à la transition  $n \rightarrow \pi^*$  du carbonyle. Comme nous l'avons fait remarquer au premier chapitre, pour R.C. COOKSON et Coll. (10, 16, 48) ceci serait dû à une homoconjugaison entre les groupements phényle et carbonyle. En effet, il y aurait pour ces auteurs recouvrement de l'orbitale p du carbone cétonique avec l'orbitale p du carbone  $\beta$  appartenant au système de double liaison en  $\beta$ - $\gamma$ . Cette interprétation a été confirmée quantitativement par les travaux de S. Mc. KENZIE (19).

De telles interactions spectroscopiques sont généralement accompagnées d'un incrément important de l'activité optique. K. MISLOW, A. MOSCOWITZ, M.A.W. GLASS et C. DJERASSI (30) ont suggéré que le système carbonyle - double liaison en  $\beta$ - $\gamma$  peut constituer un chromophore naturellement dissymétrique ce qui conduit ces auteurs à proposer une généralisation de la règle des octants. Le chromophore peut être envisagé sous deux formes comme le montre la figure 12.

FIGURE 12.

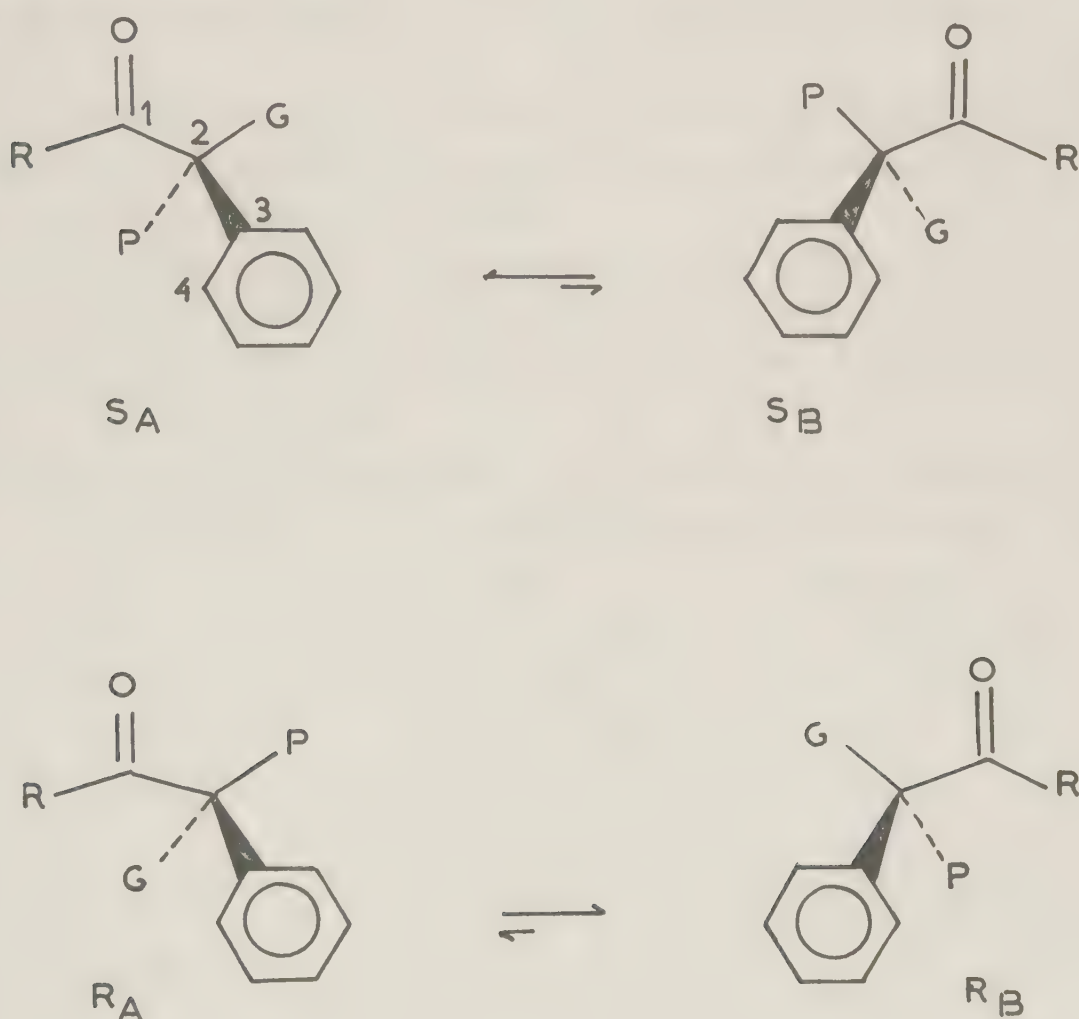
-Reproduction des chromophores antipodes adapté de(30).





Les liaisons  $O C_1$ ,  $C_1 C_2$ ,  $C_2 C_3$ ,  $C_3 C_4$  déterminent deux plans qui se coupent selon un angle dièdre supérieur à  $90^\circ$  ( $120^\circ$  dans les structures rigides). Il peut exister sous deux conformations énantiomères : une A donne un effet COTTON positif, l'autre B, un effet COTTON négatif.

Dans le cas où la libre rotation est possible, K. MISLOW et Coll. (30) admettent qu'il existe dans les cétones benzéniques aliphatiques un certain nombre de conformères hautement privilégiés qui contribuent seuls de manière efficace à l'activité optique. Pour chaque énantiomère R et S, il existe deux conformations en équilibre A et B (schéma ci-dessous).





Dans  $S_A$ , c'est le groupe peu encombrant P du carbone asymétrique qui occupe la position stériquement défavorisée. En effet, des interactions non liantes prennent naissance entre P, l'hydrogène en ortho du phényle et le groupement R. Inversement dans  $S_B$ , le groupement volumineux G occupe cette position stériquement défavorisée. Par conséquent, c'est la conformation  $S_A$  qui doit prédominer à l'équilibre.

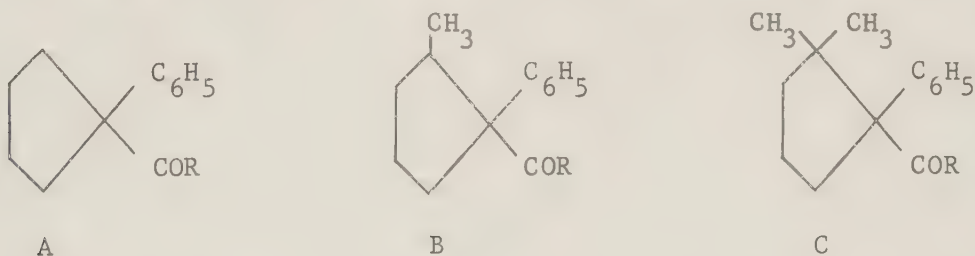
Pour des raisons analogues  $R_B$  est prépondérant dans cet énantiomère. Le groupement P occupe encore le site défavorisé.

La disposition relative du carbonyle et des doubles liaisons est dans  $S_A$  celle indiquée sur la figure 12A ; tandis que dans  $R_B$  c'est la forme énantiomère 12B du chromophore qui intervient. Il s'en suit que l'isomère S des  $\alpha$ -phénylcétones optiquement actives présente un effet COTTON positif marqué, tandis que la forme R induit un effet de signe opposé.

L'application de ces concepts nous a permis de déterminer la configuration des diméthyl-2,2 et méthyl-2 phényl-1 cyclopentylalkylcétone actives sur la lumière polarisée.

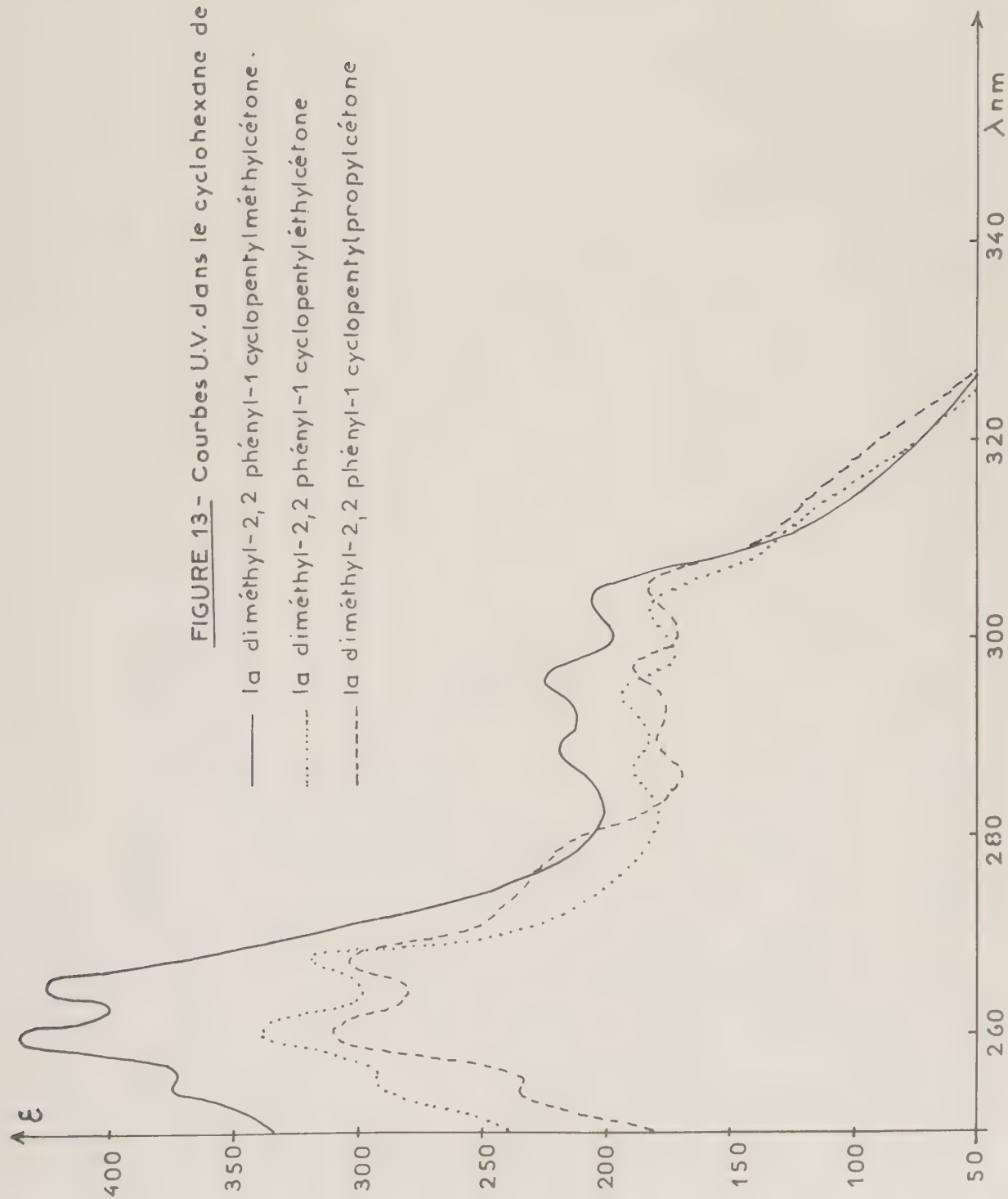
En effet, celles-ci présentent d'une part une bande d'absorption UV intense à 290 nm (figure 13 et 14); ces valeurs de l'absorption trouvées sont tout à fait en accord avec celles mesurées à propos de phényl-1 cyclopentylalkylcétone (tableau 18).

TABLEAU 18. - Valeurs des coefficients d'extinction molaire maximum des composés A, B et C (spectres pris dans le cyclohexane).

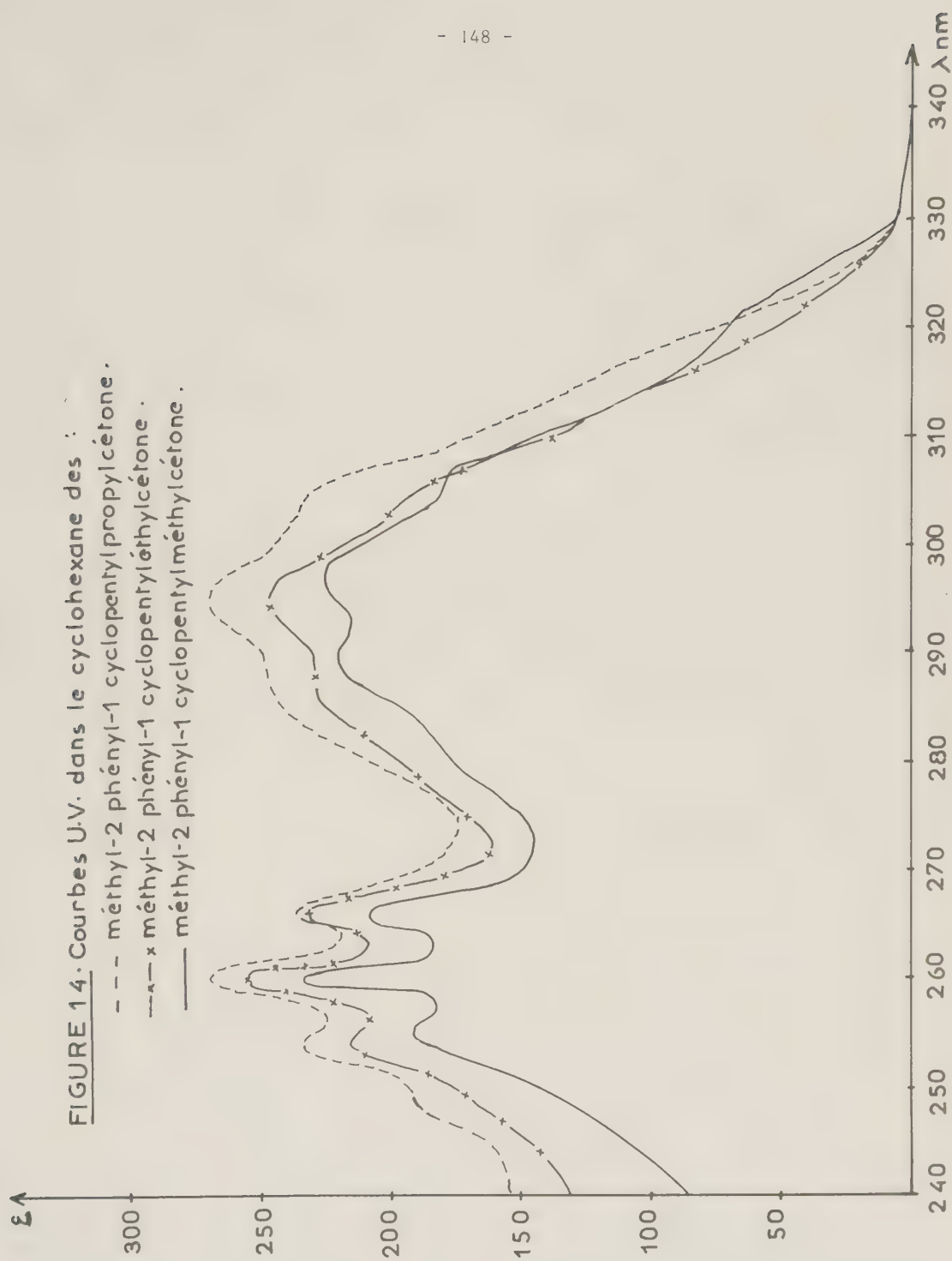


| A                                | $\lambda_{\text{max}}$<br>en nm<br>$n \rightarrow \pi^*$ | $\epsilon_{\text{max}}$ | B                               | $\lambda_{\text{max}}$<br>en nm<br>$n \rightarrow \pi^*$ | $\epsilon_{\text{max}}$ | C                               | $\lambda_{\text{max}}$<br>en nm<br>$n \rightarrow \pi^*$ | $\epsilon_{\text{max}}$ |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------|
| R = CH <sub>3</sub>              | 288,5                                                    | 298                     | R = CH <sub>3</sub>             | 297                                                      | 226                     | R = CH <sub>3</sub>             | 296                                                      | 224                     |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>    | 291,5                                                    | 309                     | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | 295                                                      | 248                     | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | 295                                                      | 193                     |
| isoC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 296,5                                                    | 315                     | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 295                                                      | 270                     | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 297                                                      | 190                     |
| C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>    | 320                                                      | 188                     |                                 |                                                          |                         |                                 |                                                          |                         |









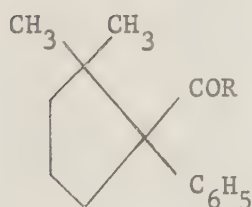


D'autre part, les courbes de DOR de ces cétones montrent des effets COTTON intenses aux environs de 300 nm (figures 16 et 18) pour les diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones et les méthyl-2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones. Les courbes de dichroïsme circulaire des cétones diméthylées en 2 sur le cycle pentanique (série I) sont également reportées, figure 17.

Compte tenu de l'existence de conformères préférentiels de type  $S_A$  et  $R_B$  suggérés par K. MISLOW et Coll. (30) (schéma p 145), la règle des octants appliquée aux diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones (série I) et aux méthyl-2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones (série II) permet de déduire leur configuration (figure 15) étant bien entendu que c'est le groupement phényle qui dirige le signe de l'effet COTTON observé.

Ainsi, nous avons attribué la configuration 1S et 1S, 2S (du fait des relations configurationnelles établies chapitre I) respectivement pour les cétones des séries I et II à effet COTTON positif. Celles à effet COTTON inverses seront 1R (série I) et 1R, 2R (série II). Ceci est résumé schéma ci-dessous :

Série I

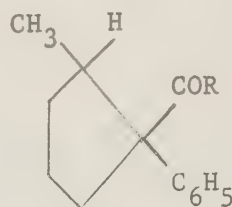


$R = CH_3$  ; (-) 3 1R

$C_2H_5$  ; (-) 4 1R

$C_3H_7$  ; (+) 5 1S

Série II

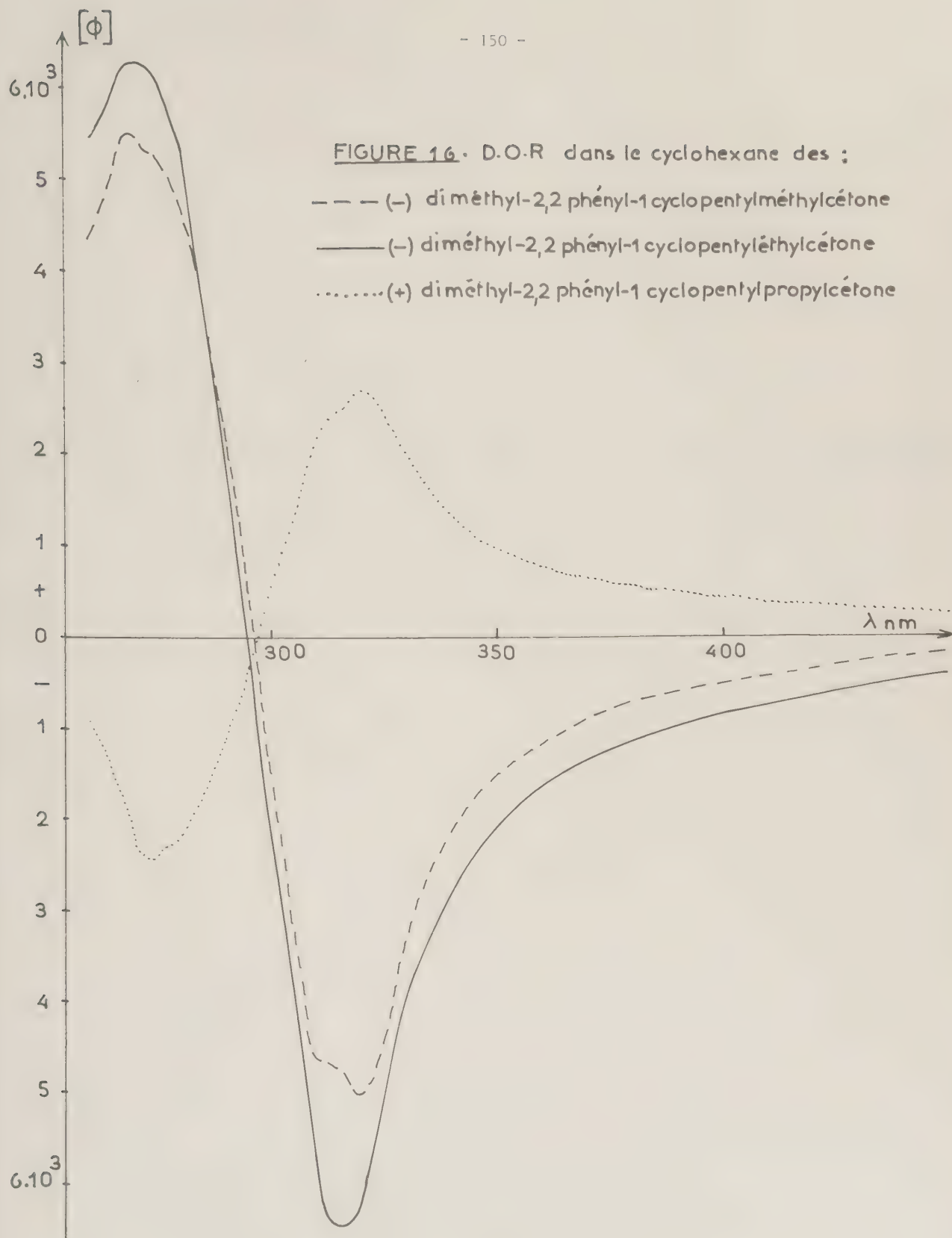


$R = CH_3$  ; (+) 6 1S, 2S

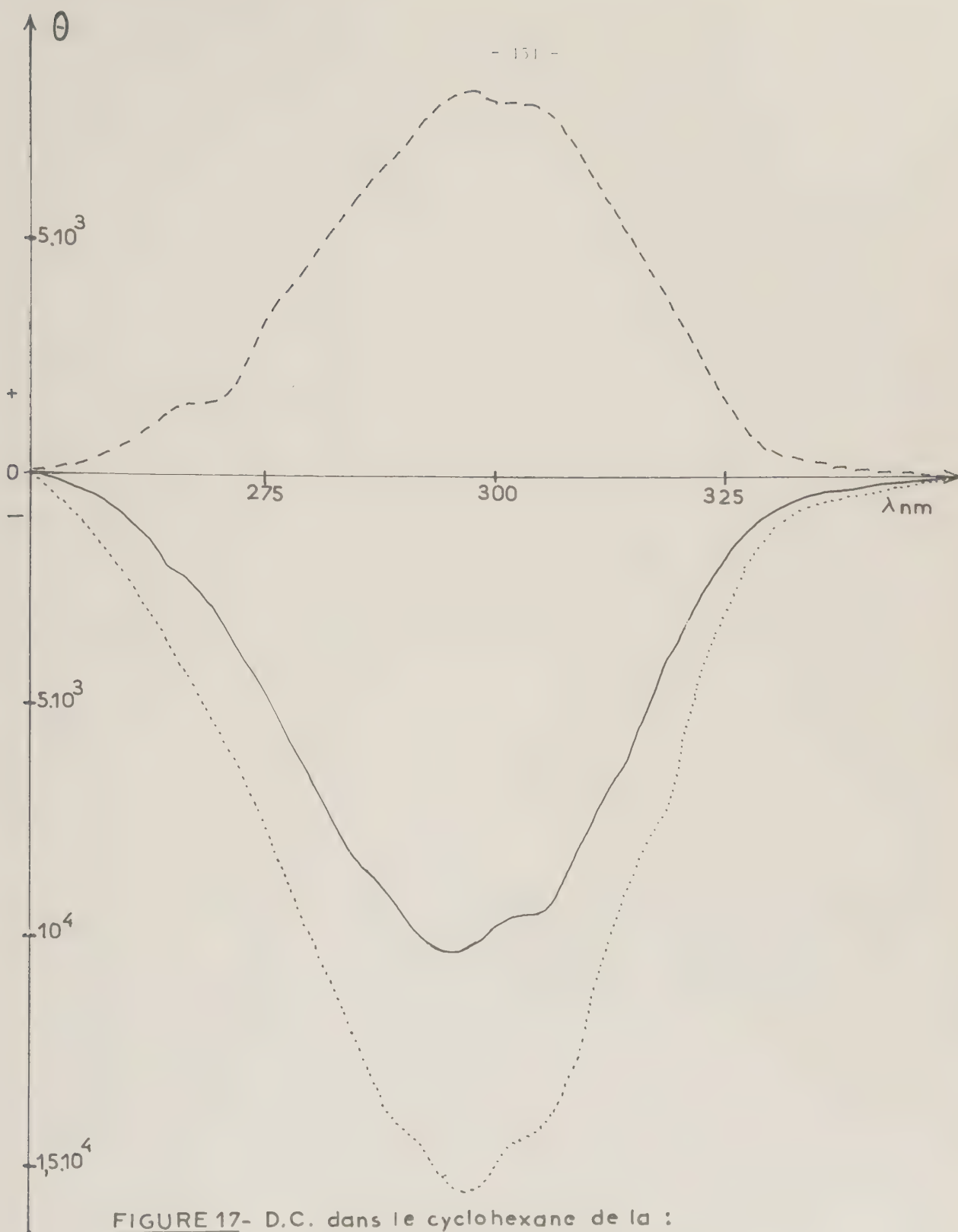
$C_2H_5$  ; (-) 7 1R, 2R

$C_3H_7$  ; (+) 8 1S, 2S









**FIGURE 17-** D.C. dans le cyclohexane de la :

- .... (-) diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentyl méthylcétone .
- (-) diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentyl éthylcétone .
- (+) diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentyl propylcétone



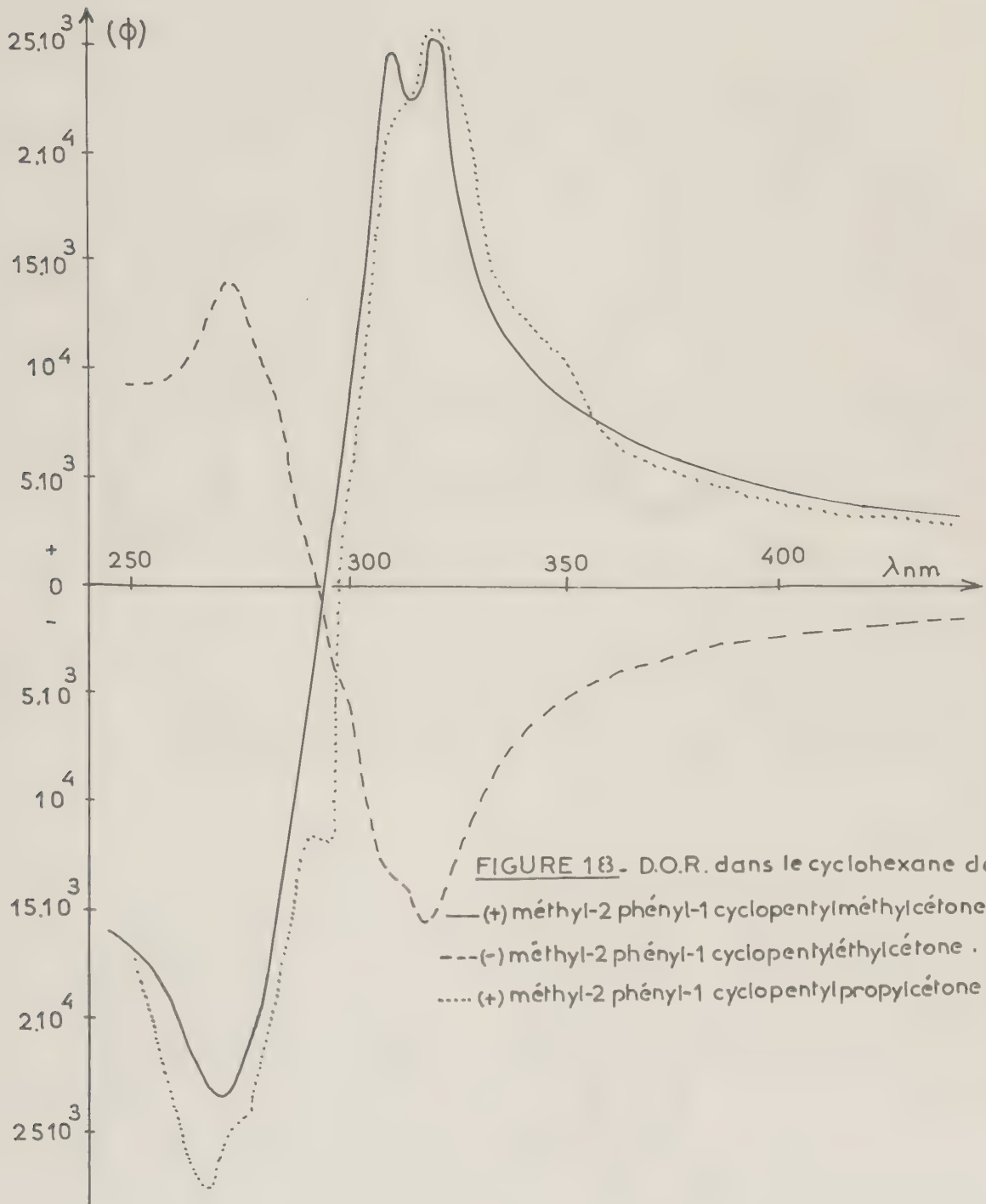
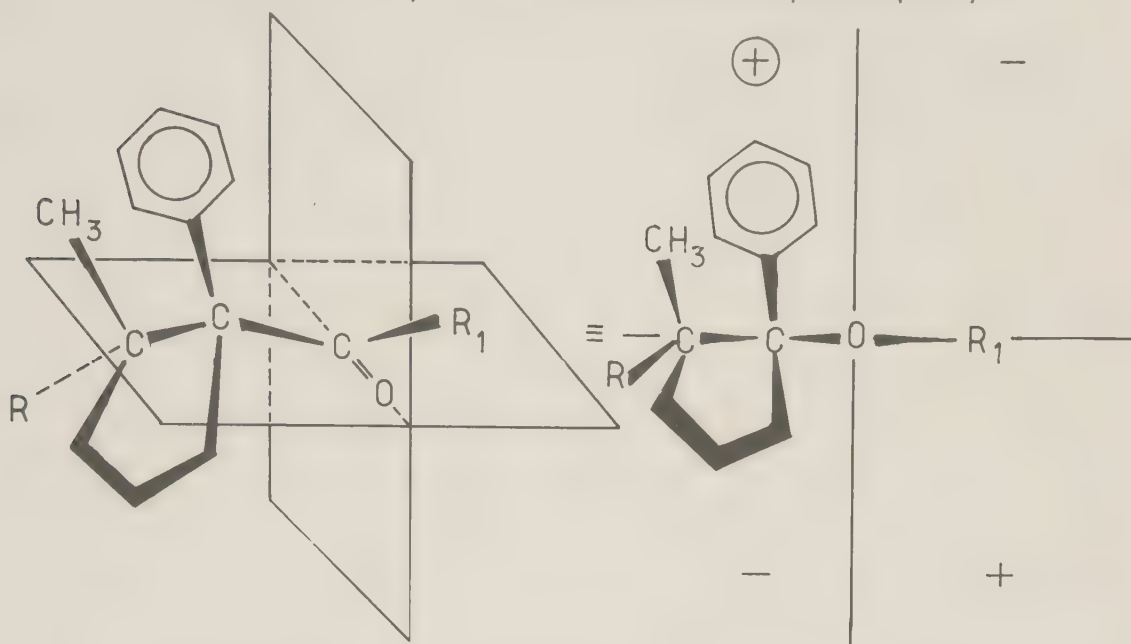


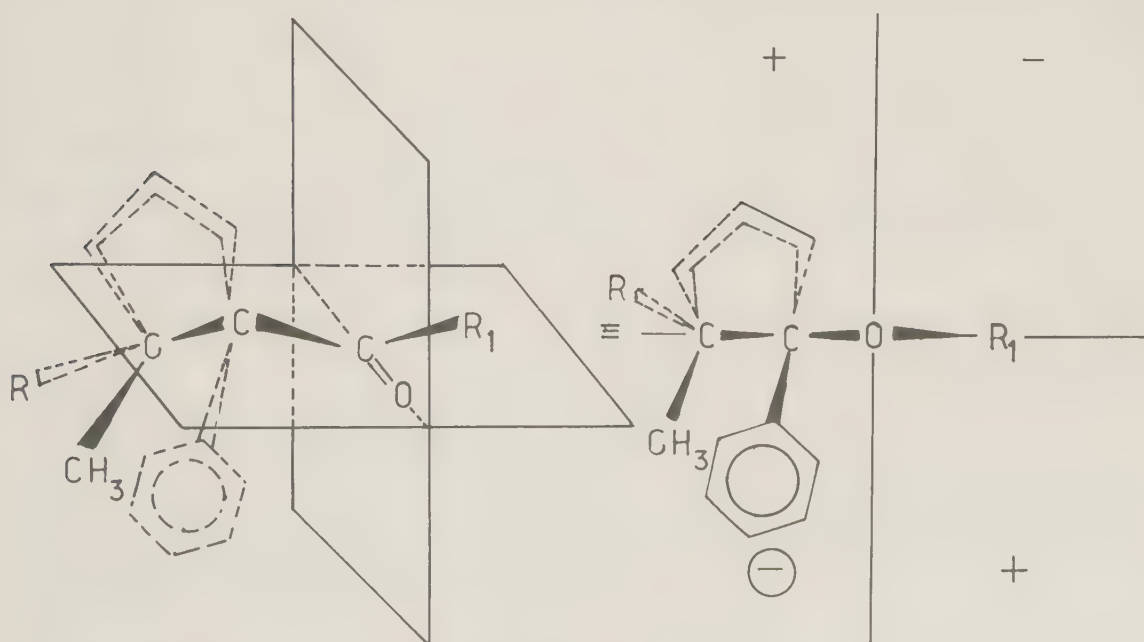


FIGURE 15

- configuration S, effet cotton(+) induit par le phenyle.



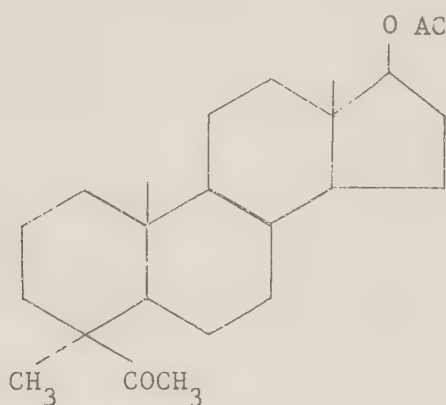
configuration R, effet cotton(-) induit par le phenyle.



$R = \text{CH}_3$  (série I) ;  $R = \text{H}$  (série II) ;  $R_1 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7$ .



En conclusion, depuis les travaux de K. MISLOW et Coll. (30) précédemment cités et ceux de R.C. COOKSON et J. HUDEC (10), il est possible grâce aux données de DOR et aux valeurs du coefficient d'absorption UV de déterminer la disposition spatiale de deux chromophores couplés dans les cétones  $\beta$ - $\gamma$  insaturées. Comme le souligne M. GORODETSKY DAN AMAR et Y. MAZUR (50, 51), " dans des systèmes où plus d'une conformation peut être envisagée et où la libre rotation est possible, ces données sont inestimables pour déterminer les configurations ". Ces auteurs ont d'ailleurs pu, grâce à ces méthodes physiques, déterminer les configurations d'un certain nombre de stéroïdes insaturés tels que :

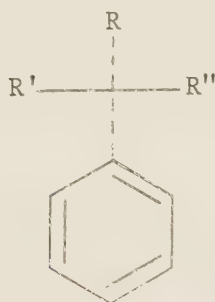


Afin de confirmer l'attribution de configuration des diméthyl-2,2 et méthyl-2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones actives optiquement, nous avons essayé de préciser celles des acides (+) diméthyl-2,2 et (+) méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarboxyliques qui ont permis d'obtenir ces cétones. Là encore, pour relier la configuration des acides carboxyliques  $\beta$ - $\gamma$  insaturés à leurs propriétés optiques, de nombreuses recherches ont été entreprises (1, 23, 27 à 29). C'est ainsi que, par analogie avec les travaux de K. MISLOW (30), et comme nous le montrons plus loin,

- C. DJERASSI (23) d'une part, a effectué l'analyse conformationnelle d'acides  $\alpha$ -phénylacétiques.

- D'autre part, B. CALAS et L. GIRAL (1) ont déterminé la configuration absolue d'acides  $\alpha$ -phénylacétiques possédant un atome de carbone tétrasubstitué.

Voyons tout d'abord les travaux de C. DJERASSI et Collaborateurs (23). Ces auteurs ont étudié un certain nombre d'acides  $\alpha$ -phénylacétiques substitués, dont la configuration est représentée ci-dessous :



$R = \text{CO}_2\text{H}, \text{CO}_2\text{CH}_3$  .

$R = \text{CH}_3, \text{CF}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{tBu}$  .

$R = \text{H}$  .

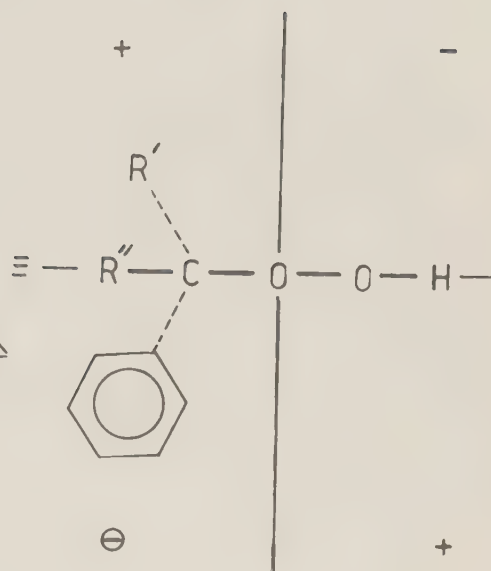
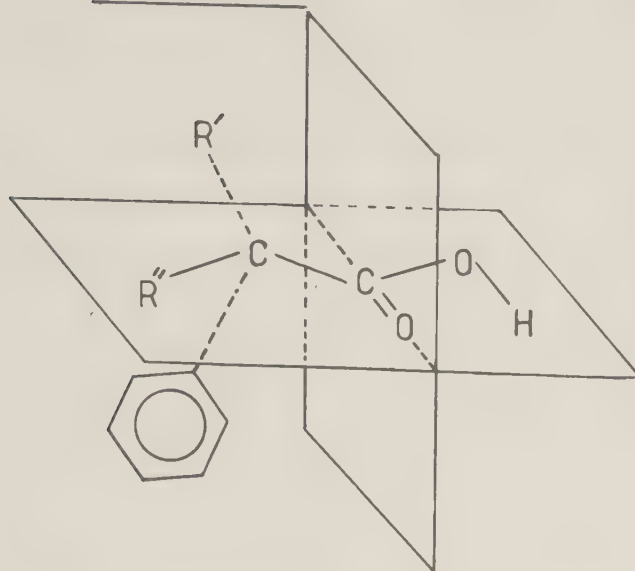
Ces composés présentent, en D.C., à 220 nm, une bande positive qui, pour eux, est imputable à la transition  $n \rightarrow \pi^*$  du carbonyle. Ceci a récemment été confirmé par J.C. CRAIG, W.E. PEREIRA, B. HALPERN et J.W. WESTLEY (24). Ces auteurs ont même mis en évidence, pour des acides  $\alpha$ -phénylacétiques substitués en  $\alpha$  par des groupements alkyles primaire, secondaire et tertiaire, deux bandes positives en D.C. situées entre 210 et 230 nm. L'une attribuable à la transition  $\text{La}$  du benzène, l'autre à une transition mixte provenant d'un recouvrement des orbitales  $\pi$  du phényle et  $2p_y$  et  $\pi^*$  de la partie carbonyle du carboxyle.

Si l'on admet ce point de vue, les acides  $\alpha$ -phénylacétiques substitués constituent des chromophores dissymétriques par nature, quoique conformationnellement mobiles.

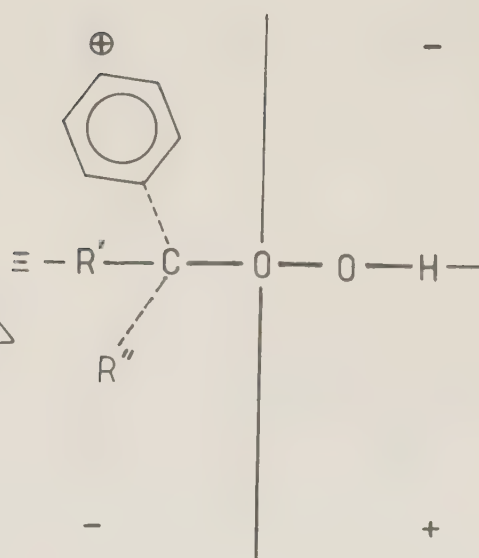
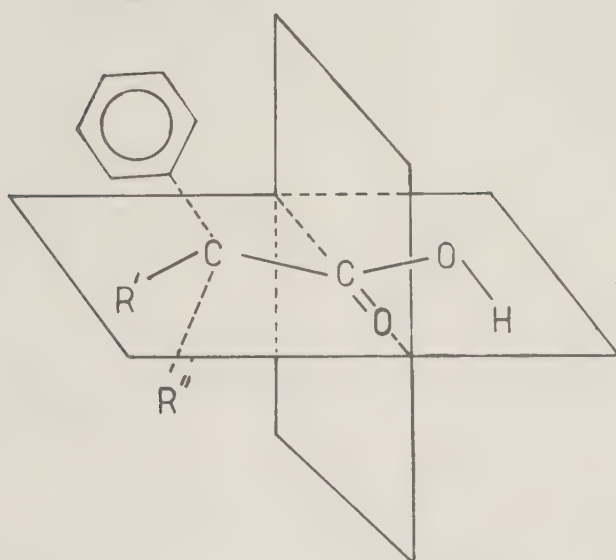
La considération d'un certain nombre de conformères privilégiés ( $S_A$  et  $S_B$ ) pour une configuration  $S$ , permet de rationaliser les observations optiques. Dans cette série ce sont donc les rotamères a et b qui contribuent le plus efficacement à l'homoconjugaison des groupements phényle et carbonyle de la fonction acide (figure 19).

FIGURE 19.

Rotamère a.



Rotamère b.



$R' = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{tBu}; \quad R'' = \text{H}.$

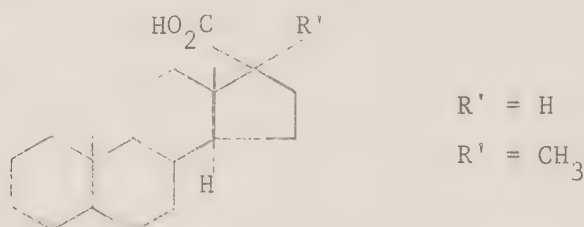


Selon le conformère prépondérant (a ou b), le phényle se trouvera dans un octant positif ou négatif. C'est ce groupement qui dirige le signe de la bande due à la transition  $n \rightarrow \pi^*$  située à 220 nm. La conformation b qui permet seule d'expliquer très aisément l'allure des courbes de D.C. est donc favorisée. De plus, dans les acides  $\alpha$ -phénylacétiques, des études aux rayons X, et en spectroscopie RMN (25, 26) ont montré que l'oxygène du carbonyle éclipse une liaison C-C. Ceci confirme le choix de la conformation b.

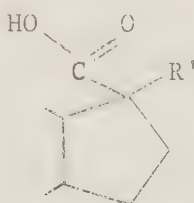
Il faut également noter que les mesures de D.C. et de DOR, en relation avec les temps de rétention en CPV des amides diastéréoisomères d'acides  $\alpha$ -alkylphénylacétiques étudiés par J.C. CRAIG et Coll. (24), ont permis à ces auteurs de conclure que tous les acides (+) de la série, ont la même configuration.

L'équilibre entre a et b est plus difficile à saisir dans le cas où l'hydrogène est remplacé par un hydroxy ou un méthoxy. Toutefois l'on peut encore rendre compte du signe et de l'allure des vagues de D.C.

G. GOTARELLI, W. KLYNE et P.M. SCOPES (27 à 29) ont étudié les courbes de DOR d'une série d'acides stéroïdes.



Ces auteurs admettent que la conformation préférentielle est celle dans laquelle le carbonyle est syn-planétaire avec une des liaisons du cycle.



L'application de la règle des secteurs carboxyliques à ces rotamères permet de rendre compte, dans tous les cas, du signe des courbes de DOR.

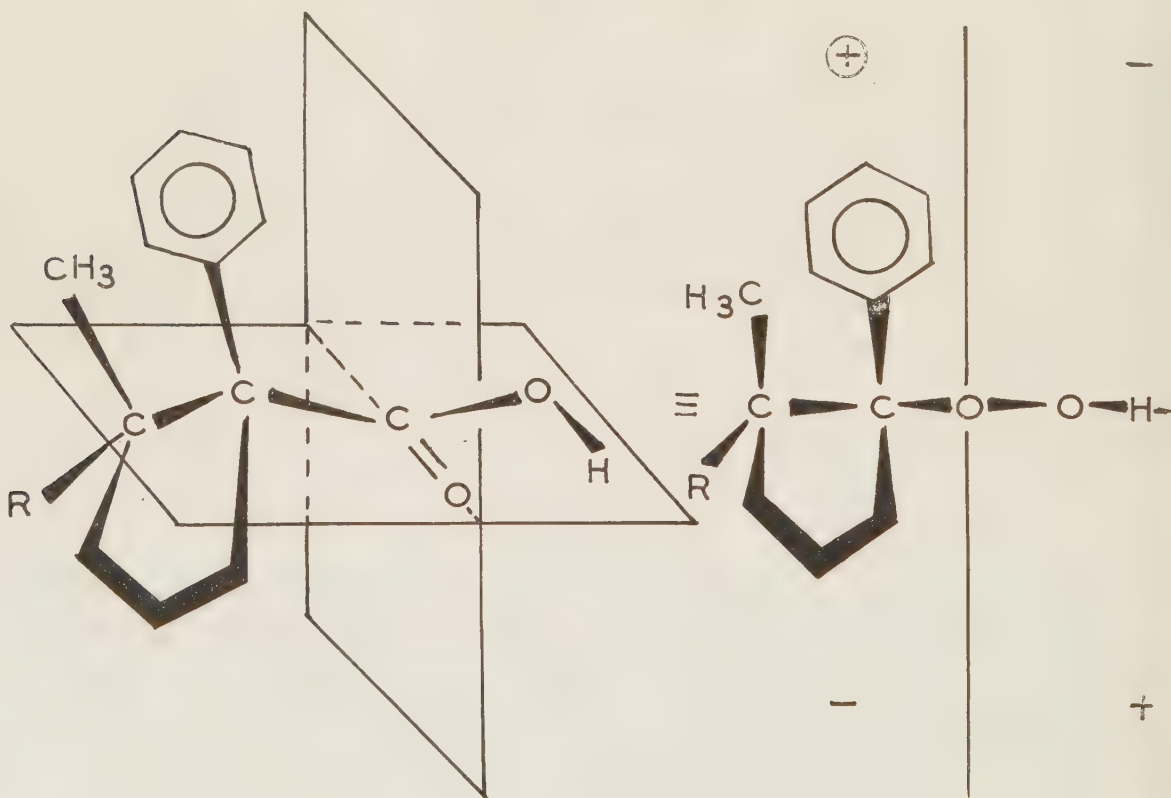
Enfin, B. CALAS et L. GIRAL (1), se référant aux travaux de K. MISLOW (30), ont supposé que dans les acides  $\alpha$ -phénylacétiques possédant un atome de carbone tétrasubstitué, le groupement  $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{C} - \text{C} = \text{O}$  constituait un chromophore dissymétrique. Les énantiomères R et S de ces composés peuvent exister sous deux conformations préférentielles comme nous l'avons déjà indiqué sur le schéma p145.

Des considérations d'ordre stérique, font que pour la configuration S, c'est le rotamère  $S_A$  qui est préférentiel, alors que c'est  $R_B$  qui l'est pour la configuration R. L'application, à ces deux conformères, de la règle des octants ou des secteurs carboxyliques (28, 29) permet de rendre compte du signe des courbes de DOR présenté par les acides (+) phényl-2 cyclohexyl-2 propanoïque et (-) méthyl-2 phényl-2 butanoïque.

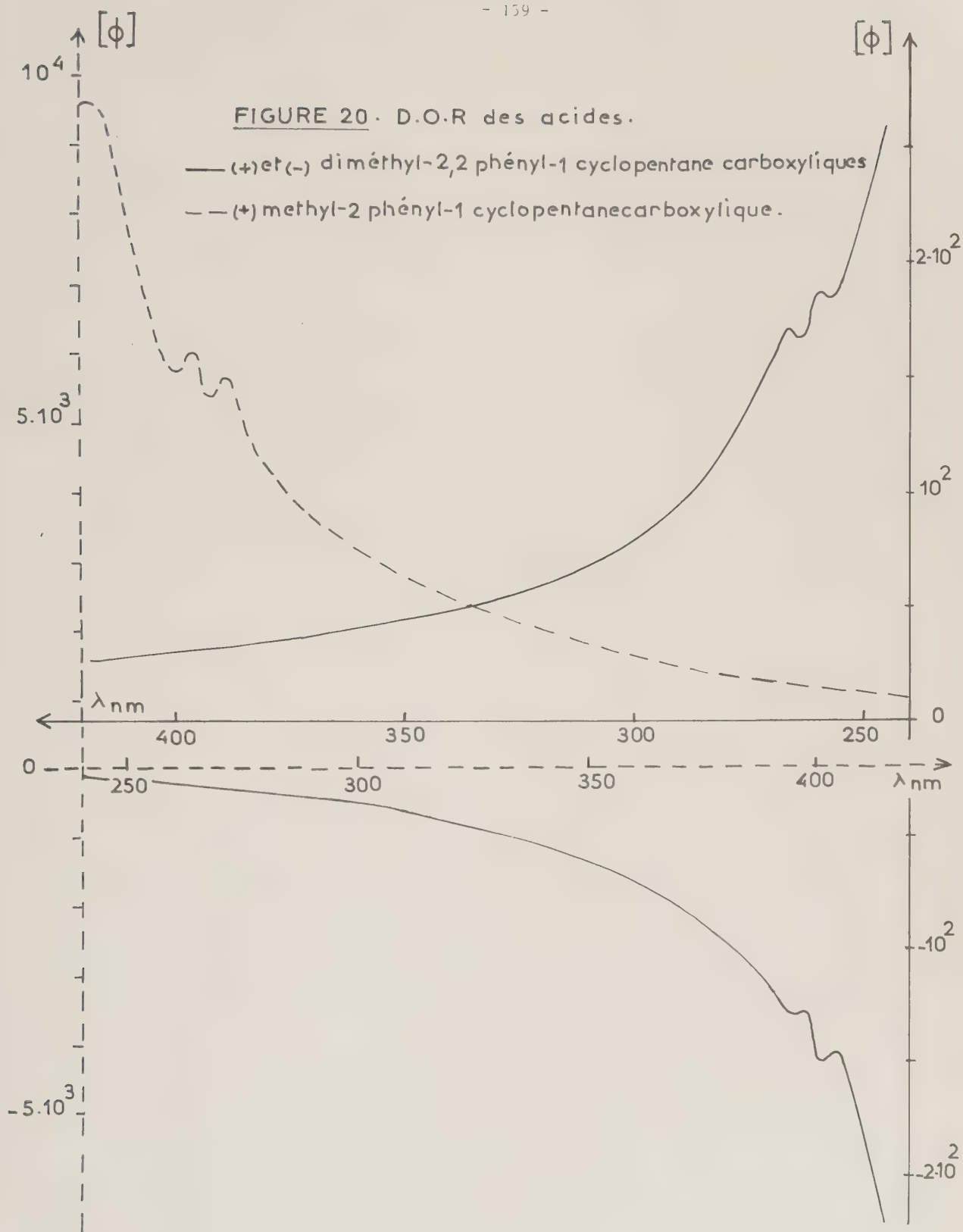
En ce qui nous concerne, à la suite d'un raisonnement analogue l'application de la règle des octants à l'acide (+) diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique, dont la courbe DOR est représentée figure 20, nous permet de lui attribuer la configuration S.

Il en est de même pour l'acide (+) méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique, dont la courbe de DOR (figure 20) présente elle aussi deux effets COTTON positifs. Le premier, intense, est dû au chromophore  $C_6H_5 - C - CO_2H$ , son maximum se situe à 225 nm.

La règle des octants appliquée à cet acide permet d'attribuer la configuration S au carbone en (1) (schéma).



R =  $CH_3$  : I ; R = H : II.





Il s'agirait donc respectivement des acides 1S diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique, et 1S, 2S méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique.

Un second effet COTTON apparaît aux environs de 260 nm. Il est provoqué par la transition du chromophore aromatique notée par J.R. PLATT (31)  $1L_b$ . Mais ici, toute considération sur l'utilisation de cette transition à la détermination de configuration est sujette à bien des critiques.

Ainsi l'application de la règle des octants aux acides (+) diméthyl-2,2 et (+) méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarboxyliques permet de déduire leur configuration et de ce fait, confirme celle des cétones qui en dérivent. Nous tenterons plus tard, de confirmer par voie chimique l'attribution faite par ce procédé. Il convient maintenant d'entreprendre l'étude stéréochimique de l'extension de cycle à partir des diméthyl-2,2 et méthyl-2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones optiquement actives.

B. - TRANSPOSITION DES DIMETHYL-2,2 PHENYL-1 CYCLOPENTYLALKYLCETONES ET DES METHYL-2 PHENYL-1 CYCLOPENTYLALKYLCETONES OPTIQUEMENT ACTIVES EN PRESENCE DE CHLORURE D'ALUMINIUM

=====

Les résultats déjà notés au chapitre I nous ont permis de définir les meilleures conditions de transposition. Nous avons retenu une température de 90° et un temps de réaction de 2 heures pour les composés de la série I et de 3 heures pour ceux de la série II. Par analogie avec des travaux antérieurs (52), nous avons utilisé, pour une mole de cétone, 1,25 mole de chlorure d'aluminium anhydre.

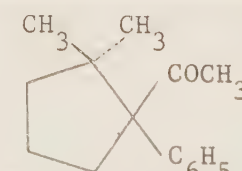
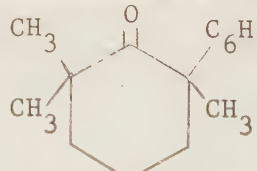
Nous nous préoccupons tout d'abord des cétones de type I et nous reviendrons ensuite sur celles de la série II.

I. - ISOMERISATION DES DIMETHYL-2,2 PHENYL-1 CYCLOPENTYLALKYLCETONES  
-----  
OPTIQUEMENT ACTIVES. -  
-----

Pour chaque cétone de la série, nous rappellerons par un tableau quelles sont les quantités de produits qui constituent le mélange résultant de la transposition réalisée en présence de chlorure d'aluminium dans les conditions précédemment définies. Le pourcentage de chaque composé après purification du mélange sur plaque à l'échelle préparative (KIESELGEL MERCK F 254, éluant benzène) y sera également reporté. Nous envisagerons ensuite l'étude stéréochimique de l'isomérisation.

1. - Isomérisation de la 1R (-) diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylméthyl-  
cétone 3. -

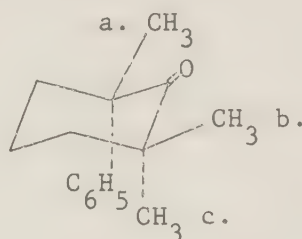
Tableau récapitulatif des résultats de l'isomérisation de (-) 3.

|                               | <br>% de (-) <u>3</u> | <br>% de (+) <u>12</u> | % C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO-CH <sub>3</sub> |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Mélange de transposition brut | 6                                                                                                        | 81                                                                                                         | 13                                                  |
| Mélange purifié sur plaque    | <5                                                                                                       | >95                                                                                                        | 0                                                   |

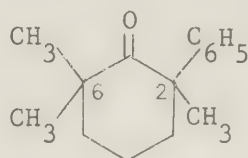
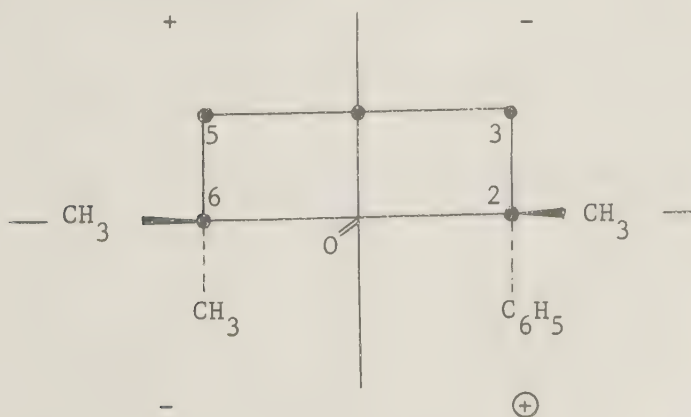
La transposition de la 1R (-) diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone, conduit à la triméthyl-2, 6, 6 phényl-2 cyclohexanone pratiquement pure. En effet les spectres UV, IR et RMN du mélange isomérisé ainsi obtenu, coïncident exactement avec ceux de la triméthyl-2, 6, 6 phényl-2 cyclohexanone de référence. Le pourcentage du produit de départ est suffisamment faible pour ne pas apparaître sur ces spectres. Il est donc possible d'admettre que les courbes de DOR et de DC de ce mélange (figures 21 et 22) représentent en fait celles de la (+) triméthyl-2, 6, 6 phényl-2 cyclohexanone.

Nous rappelons à propos de cette cétone, d'une part que le coefficient d'extinction molaire UV relativement élevé (Cf. chapitre I) nous a permis de déduire une position axiale pour le phényle qui peut alors interférer avec le carbonyle. D'autre part, que les effets de solvant et de sels d'Europium en RMN (tableau 1 et 5 chapitre I), nous ont conduit à admettre une position équatoriale pour les deux substituants notés a et b et axiale pour le méthyle c.

En conclusion, l'action du chlorure d'aluminium anhydre sur la (-) diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone mène à la (+) triméthyl-2, 6, 6 phényl-2 cyclohexanone dont la structure serait la suivante :



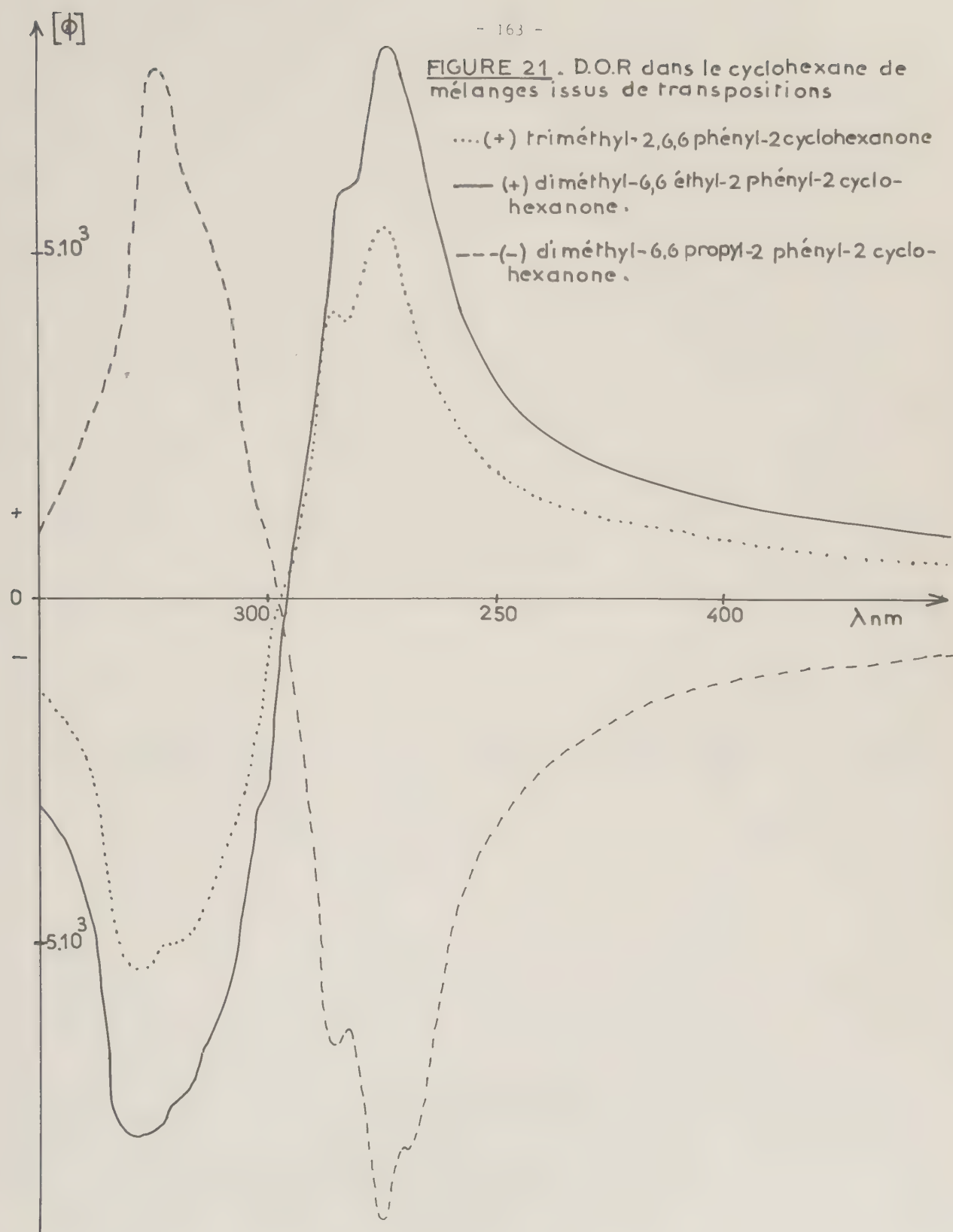
L'application de la règle des octants à cette cétone qui présente un effet COTTON positif, conduit, à lui attribuer la configuration 2R. Ceci du fait que la contribution du phényle au signe de l'effet COTTON est essentielle par rapport à celle du groupement méthyle.



2R (+) 12



FIGURE 21. D.O.R dans le cyclohexane de mélanges issus de transpositions





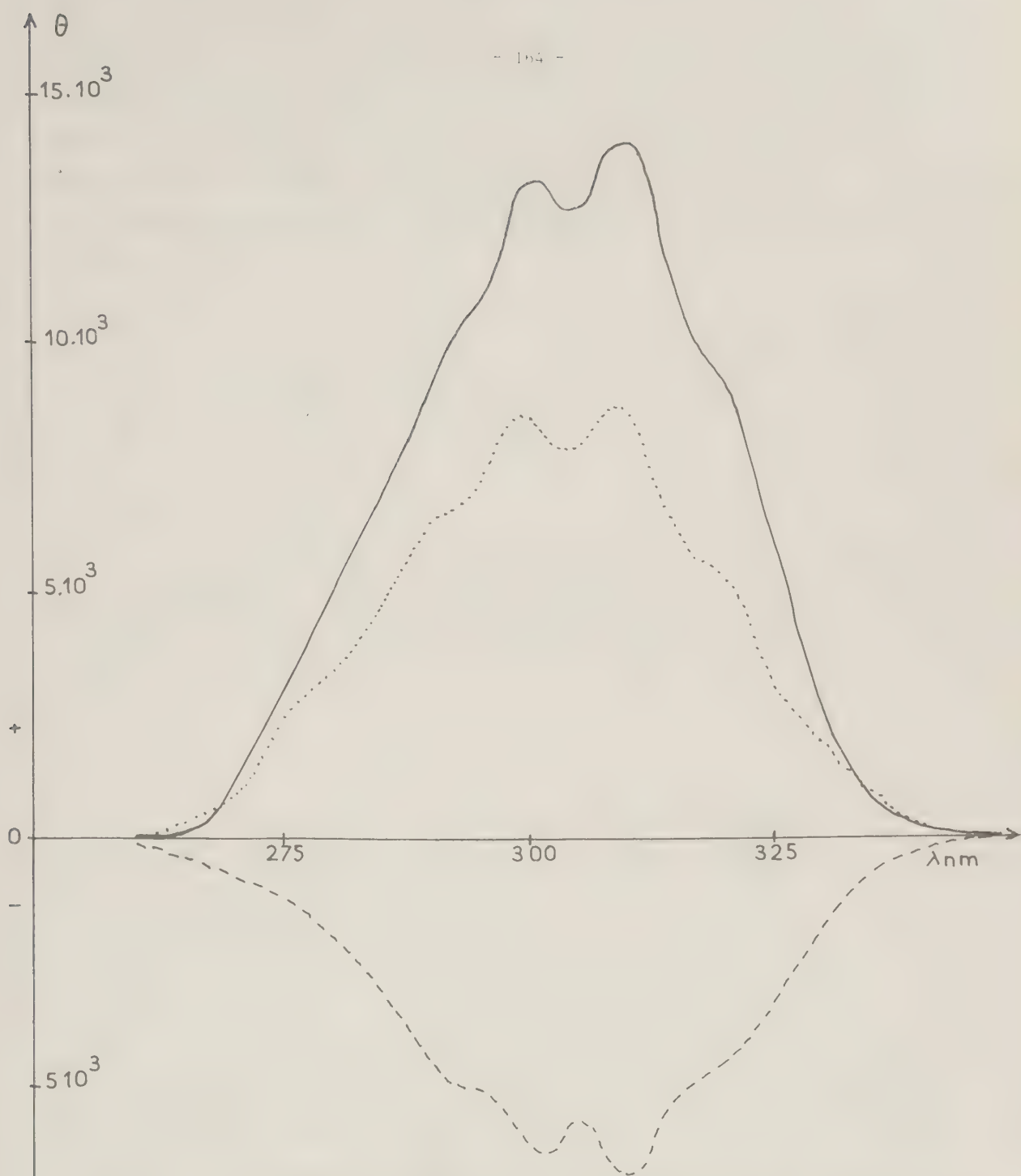


FIGURE 22- D.C. dans le cyclohexane de mélanges issus de transpositions.

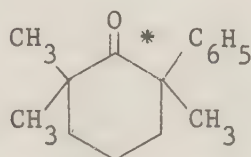
..... (+) triméthyl-2,6,6 phényl-2 cyclohexanone.

— (+) diméthyl-6,6 éthyl-2 phenyl-2 cyclohexanone.

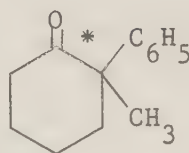
--- (-) diméthyl-6,6 propyl-2 phenyl-2 cyclohexanone



Les travaux de A.G. BROOK, H.W. KUCERA et D.M. Mc RAE (53) sont en parfait accord avec cette attribution de configuration et la confirme. En effet ces auteurs, qui ont préparé la méthyl-2 phényl-2 cyclohexanone qui présente elle aussi un effet COTTON positif, ont démontré sa configuration R par voie chimique. La triméthyl-2, 6, 6 phényl-2 cyclohexanone et la méthyl-2 phényl-2 cyclohexanone (schéma) qui présentent des effets COTTON similaires ont donc la même configuration R.

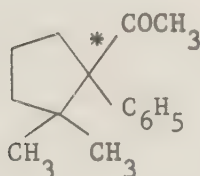


2R (+) 12

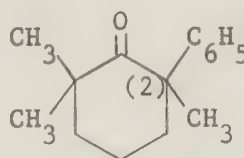
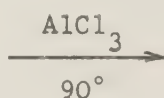


2R (+) 15

Ceci renforce l'attribution faite et on peut dire que la 1R (-) diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone conduit par isomérisation en milieu chlorure d'aluminium à la 2R (+) triméthyl-2, 6, 6 phényl-2 cyclohexanone.



1R (-) 3



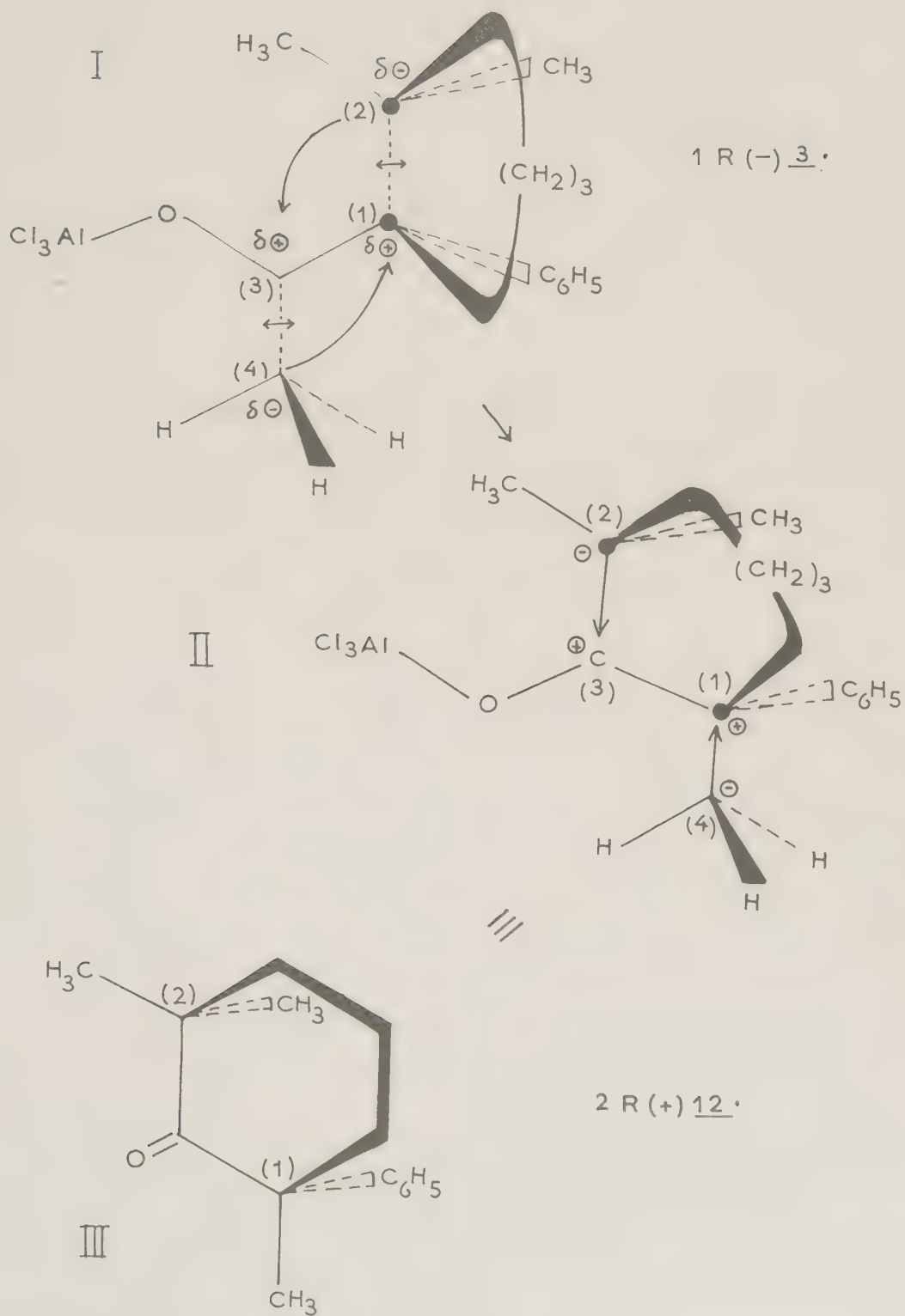
2R (+) 12

Il faut préciser qu'au cours de cette isomérisation, le carbone asymétrique créé en C<sub>(2)</sub> dans la cyclohexanone tétrasubstituée a une structure inverse de celle de l'atome de carbone origine de la migration. Nous avons tenté de représenter ceci sur la figure 23.

Comme le montrent les schémas I et II de cette figure, le complexe CO-AlCl<sub>3</sub> de la cétone isomérisée (-) 3 se formant, la liaison C<sub>(2)</sub> - C<sub>(1)</sub> se rompt, avec apparition d'un centre positif en C<sub>(1)</sub>, au bénéfice de la liaison C<sub>(2)</sub> - C<sub>(3)</sub>. Ce processus provoque la rupture entre les carbones (3) et (4). L'anion méthylrique (C<sub>(4)</sub>) alors libéré, migre pour constituer avec le carbocation en C<sub>(1)</sub>, la liaison C<sub>(4)</sub> - C<sub>(1)</sub> avec inversion de configuration de ce dernier centre (C<sub>(1)</sub>). Ceci donne la 2R (+) triméthyl-2, 6, 6 phényl-2 cyclohexanone représentée (schéma III).

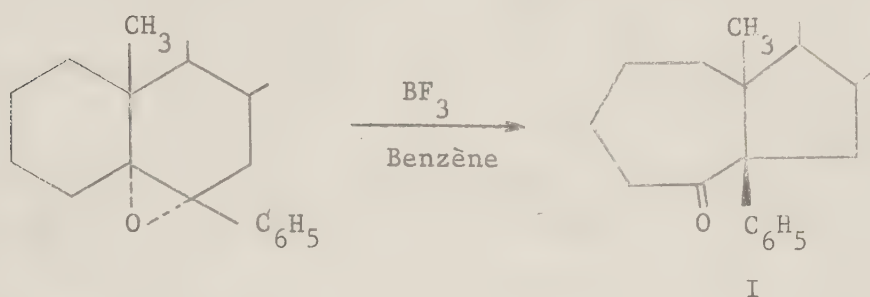


FIGURE-23

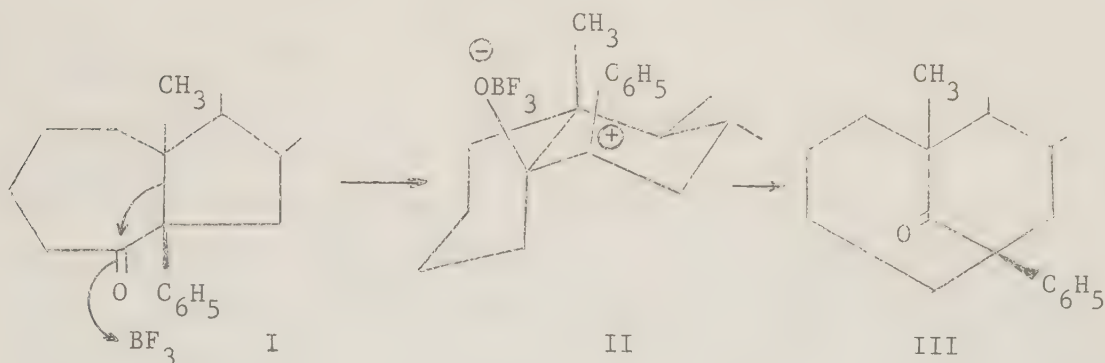




Un processus stéréochimique analogue a été mis en évidence par J.N. COXON et ses collaborateurs (54) lors de l'étude du réarrangement du 5,6  $\alpha$ -époxy-6  $\beta$ -phényl-5  $\alpha$ -cholestane catalysé par le trifluorure de bore, qui donne la A-homo-B-nor-5  $\alpha$ -phényl - cholestanone-4a, I.



Ces auteurs ont montré que, dans les mêmes conditions, I s'isomérisé pour donner la 6  $\beta$ -phényl-5-cétone III, la seule possibilité rationnelle de passage de I à III étant l'intermédiaire II.

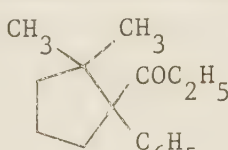
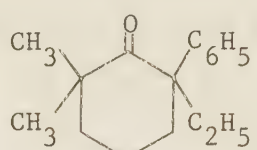


En d'autres termes, la migration (schémas de I et de II) s'est effectuée avec inversion de configuration de l'atome de carbone qui porte le groupement phényle.

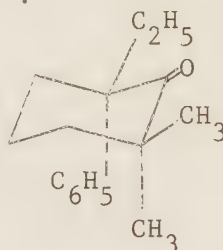
J.N. COXON et Coll. (54) ont appelé ceci " nouveau réarrangement de cétone ". En fait, il s'agit simplement, d'une isomérisation classique qui confirme d'ailleurs nos résultats.

2. - Isomérisation de la 1R (-) diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentyléthyl-cétone 4. -

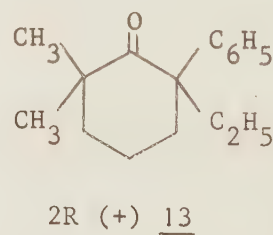
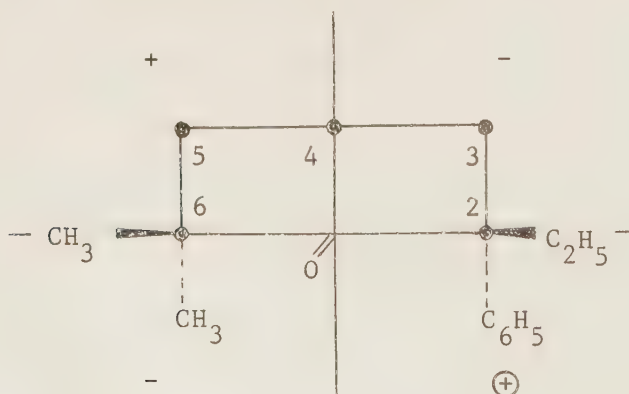
Tableau récapitulatif de l'isomérisation de (-) 4.

|                               | <br>% de (-) <u>4</u> | <br>% de (+) <u>13</u> | % C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Mélange de transposition brut | trace                                                                                                  | 91                                                                                                       | 9                                                                 |
| Mélange purifié sur plaque    | trace                                                                                                  | >98                                                                                                      | trace                                                             |

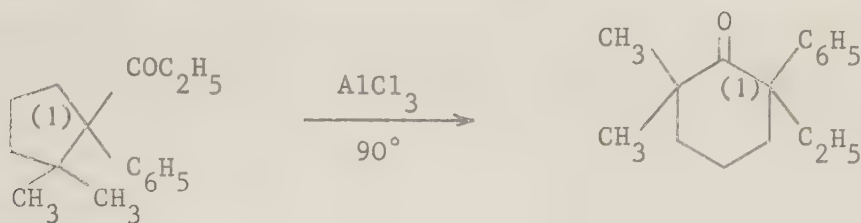
La diméthyl-6,6 éthyl-2 phényl-2 cyclohexanone de transposition isolée pratiquement pure, présente les mêmes spectres UV, IR et RMN que la référence préparée par alkylation de la méthyl-6 éthyl-2 phényl-2 cyclohexanone. Il s'agit donc du même composé. Sa structure déterminée au chapitre I, est la suivante :



La courbe de DOR (figure 21) présente, ici encore, un effet COTTON positif intense à 296 nm. L'application de la règle des octants à un tel système permet d'attribuer à la diméthyl-6,6 éthyl-2 phényl-2 cyclohexanone la configuration 2R. Ceci est en accord avec les travaux de A.C. BROOK, H.W. KUCERA et D.M. Mc. RAE (53). Dans ce cas aussi, on note une inversion de configuration du carbone (1).



La (-) 1R diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentyléthylcétone conduit donc, en présence de chlorure d'aluminium anhydre, à la (+) 2R diméthyl-6,6 éthyl-2 phényl-2 cyclohexanone.



1R (-) 4

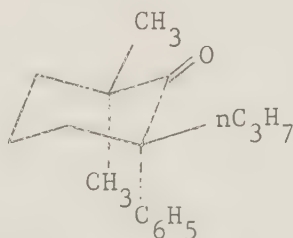
2R (+) 13

3. - Isomérisation de la 1S (+) diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylpropylcétone 5. -

Tableau récapitulatif des résultats de l'isomérisation de (+) 5.

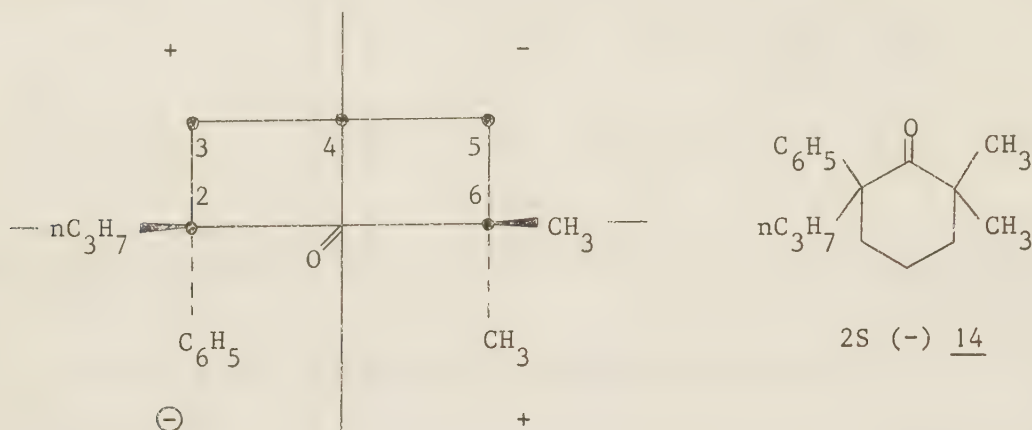
|                               | <p>% de (+) <u>5</u></p> | <p>% de (-) <u>14</u></p> | % C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |
|-------------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Mélange de transposition brut | 4                        | 86                        | 10                                                                |
| Mélange purifié sur plaque    | # 5                      | 95                        | 0                                                                 |

La similitude des spectres UV, IR et RMN de la cyclohexanone de transposition et de l'échantillon authentique de ce composé permet d'attribuer à la cétone isomérisée la structure ci-dessous représentée :

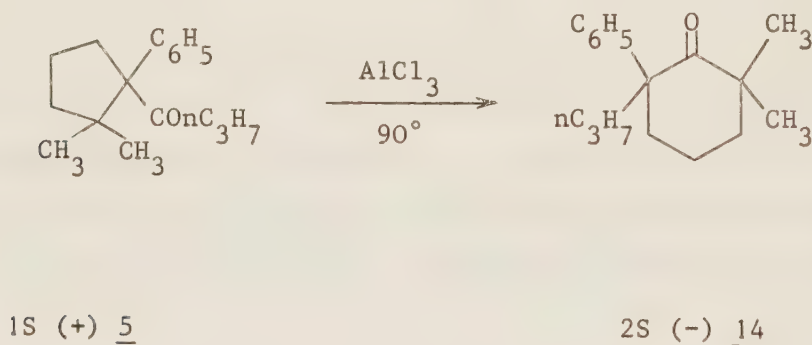


La courbe de DOR du mélange qui présente un effet COTTON négatif intense (figure 21) peut être confondue avec celle de la (-) diméthyl-2,6 phényl-2 propyl-2 cyclohexanone.

Sa configuration déduite de la règle des octants est 2S. On note à nouveau, à propos du carbone (1) la stéréochimie précédemment observée.



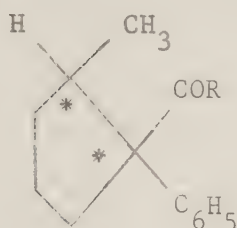
L'isomérisation de la 1S (+) diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylpropylcétone, en présence d'acide de LEWIS, se fait comme dans les deux cas précédents avec inversion de configuration pour donner la 2S (-) diméthyl-6,6 propyl-2 phényl-2 cyclohexanone.



Revenons maintenant à l'isomérisation, dans les mêmes conditions des méthyl-2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones de la série II, qui elles, possèdent deux carbones asymétriques.

## II. - ISOMERISATION DES METHYL-2 PHENYL-1 CYCLOPENTYLALKYLKETONES. -

Rappelons ci-dessous la configuration de ces composés :



$R = CH_3$  ; 1S, 2S (+) 6

$R = C_2H_5$  ; 1R, 2R (-) 7

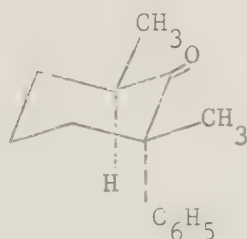
$R = nC_3H_7$  ; 1S, 2S (+) 8

### 1. - Isomérisation de la 1S, 2S (+) méthyl-2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone 6. -

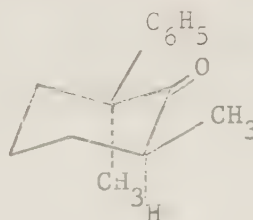
Tableau récapitulatif des résultats de l'isomérisation de (+) 6.

|                                        | <br>% de (+) <u>6</u> | <br>% de (-) <u>9</u> | % $C_6H_5-CO-CH_3$ |
|----------------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|
| Mélange de transposition brut          | 35                    | 49                    | 16                 |
| Mélange purifié par traitement à BrONa | 39                    | 61                    | 0                  |

En ce qui concerne la (-) diméthyl-2,6 phényl-2 cyclohexanone, le spectre de RMN du mélange de transposition, superposable à celui de l'échantillon authentique de ce composé, révèle la présence de deux isomères 9A et 9B dont nous avons démontré la configuration au chapitre précédent.

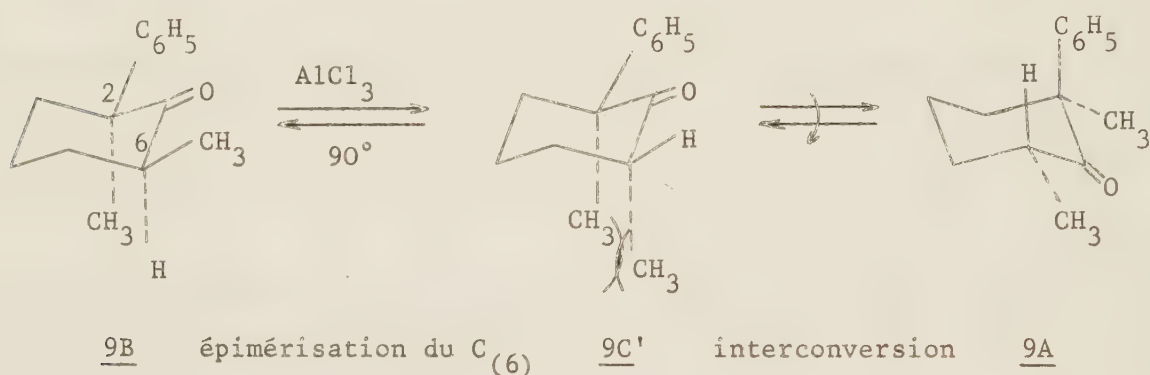


9A



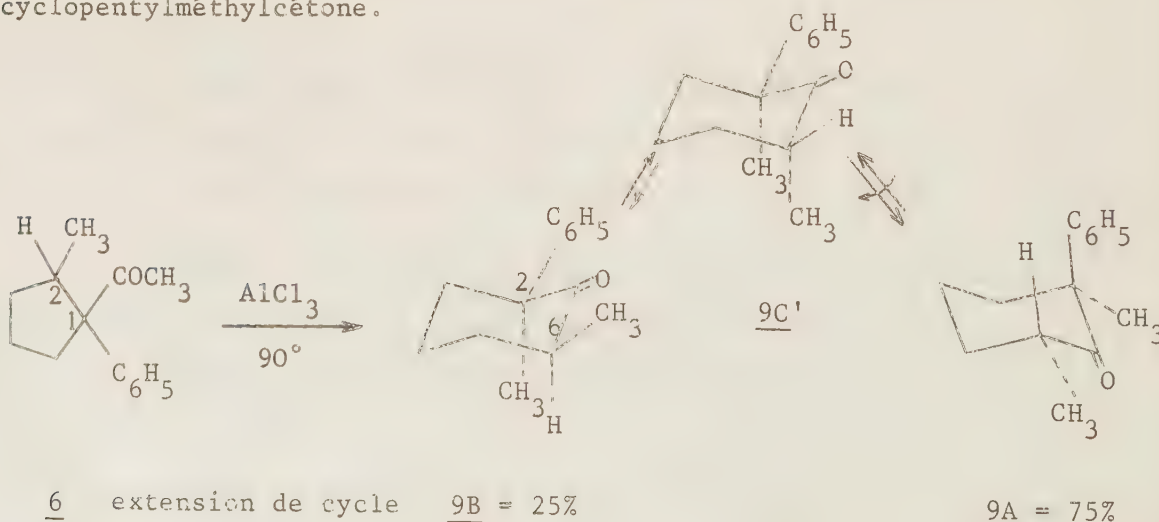
9B

Rappelons à ce sujet les résultats enregistrés au chapitre I. Nous avons vu que les dialkyl-2,6 phényl-2 cyclohexanones, qui possèdent un atome d'hydrogène en  $\alpha$  de la fonction carbonyle, s'épimérisent dans les conditions de la transposition. Nous avons montré qu'en milieu chlorure d'aluminium les deux isomères de la diméthyl-2,6 phényl-2 cyclohexanone sont obtenus en équilibre dans les proportions respectivement de 75 et 25% pour 9A et 9B. Ceci est en parfait accord avec les données de la littérature (21). Le passage de B à l'isomère majoritaire thermodynamiquement plus stable ne peut se faire que par l'intermédiaire de C' déstabilisé du fait d'interactions syndiaxiales entre groupements méthyles en 2,6, (schéma ci-dessous) :



Ce mécanisme fait apparaître dès maintenant, que le centre chiral en 6, partiellement racémisé, ne contribuera que faiblement au signe de l'effet COTTON noté pour la diméthyl-2,6 phényl-2 cyclohexanone.

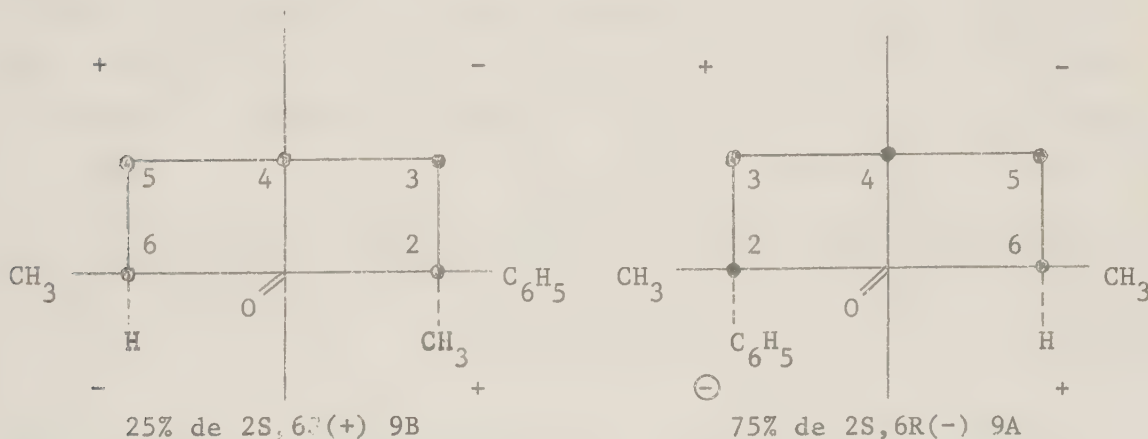
Compte tenu de ceci et des résultats de l'isomérisation des diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones (I) qui se fait avec inversion du carbone asymétrique porteur du groupement phényle, nous proposons le mécanisme suivant de la transposition de la méthyl-2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone.



Comme nous l'avons montré au chapitre I tableau 13, l'isomérisation de la cétone cyclopentanique extranucléaire, conduit cinétiquement à l'isomère 9B de la cyclohexanone isomérisée. Par analogie avec la transposition des diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones, l'extension de cycle doit se faire avec inversion de configuration du centre chiral en 1. De même, dans le milieu le carbone en 6 de l'isomère 9B inverse à ce moment là, sa configuration (épimérisation). L'intermédiaire 9C' produit est instable. Son interconversion donne 75% d'isomère A thermodynamiquement favorisé

Devant l'hypothèse d'un tel mécanisme, l'isomérisation de la 1S, 2S (+) méthyl-2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone doit conduire aux énantiomères, 2S, 6S' 9B et 2S, 6R 9A de la diméthyl-6,6 phényl-2 cyclohexanone respectivement dans les proportions de 25 et 75%.

L'application de la règle des octants à ce système donne les résultats suivants (schéma ci-dessous) :



L'isomère 9B induirait un effet COTTON positif et 9A un effet négatif.

En réalité, pour évaluer la contribution des deux isomères au signe de l'effet COTTON, il faut tenir compte des faits suivants, il y a :

- racémisation partielle du carbone asymétrique en 6, conséquence de l'énolisation de ce centre.

- contribution déterminante du groupement phényle axial (9A) au signe de l'effet COTTON relativement à une substitution alkyle dans cette position (9B).

- présence d'une quantité d'isomère A trois fois plus importante que celle de B.

Compte tenu de ceci, il est clair que le signe de l'effet COTTON que nous devons observer sera négatif et dû à l'isomère 9A de la diméthyl-2,6 phényl-2 cyclohexanone isomérisée.

Ceci est expérimentalement vérifié et confirme le mécanisme proposé. Il faut cependant noter qu'ici la faible activité optique du mélange de transposition, dont la courbe de DOR est reportée figure 24, s'explique par la proportion encore importante de cétone non isomérisée qui a une rotation inverse de celle de 9A.

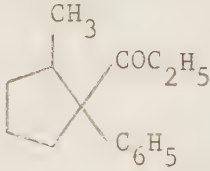
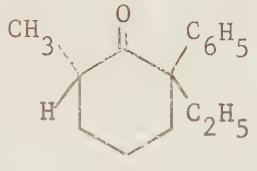
En résumé, l'isomérisation de la (+) 1S, 2S méthyl-2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone, en présence de chlorure d'aluminium à 90°C, conduit à la diméthyl-2,6 phényl-2 cyclohexanone. Comme pour les cétones de la série I diméthylées en 2 sur le cycle pentanique, la réaction se fait avec inversion de configuration du carbone chiral porteur du phényle.

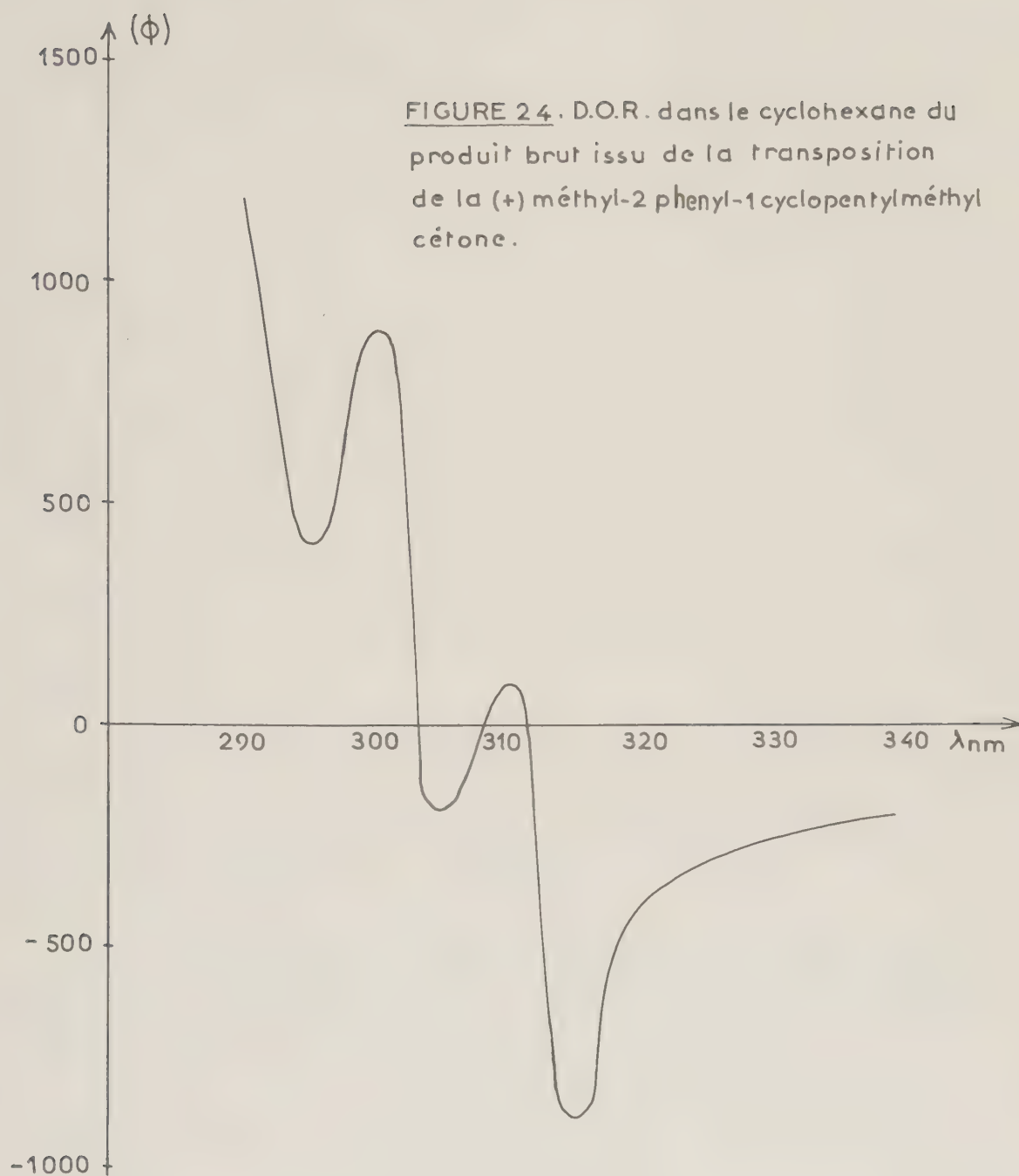
L'inversion partielle du second centre d'asymétrie n'est due qu'à l'épimérisation que subit cet atome dans le milieu. En effet, l'inversion n'est pas une conséquence directe de la réaction d'isomérisation, qui se fait au contraire sur ce centre avec rétention de configuration. Les 25% d'isomère 9B de la cétone cyclohexanique transposée qui restent en témoignent.

La réaction d'isomérisation de la méthyl-2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone peut donc être assimilée aux transpositions classiques de type 1 - 2 (55, 56). Comme nous allons le voir, il en est de même des autres composés carbonylés de la série.

## 2. - Isomérisation de la 1R, 2R (-) méthyl-2 phényl-1 cyclopentyléthylcétone 7. -

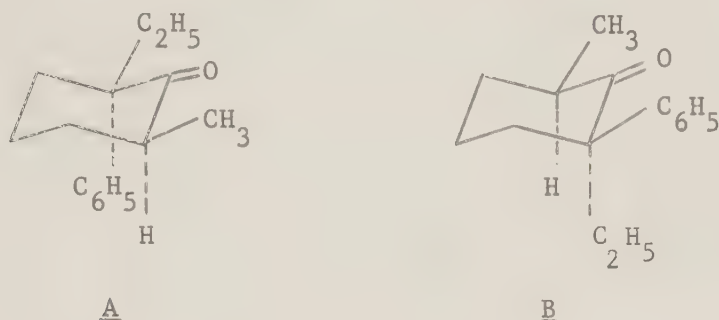
Tableau récapitulatif des résultats de l'isomérisation de (-) 7.

|                               | <br>% de (-) <u>7</u> | <br>% de (+) <u>10</u> | % C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Mélange de transposition brut | 5                                                                                                        | 70                                                                                                         | 25                                                                |
| Mélange purifié sur plaque    | <5                                                                                                       | >95                                                                                                        | 0                                                                 |





Le spectre de RMN du mélange de transposition après purification coïncide exactement avec celui de 1'éthyl-2 phényl-2 méthyl-6 cyclohexanone de référence et met en évidence la présence de deux isomères de type A et B pour ce composé, (schéma).

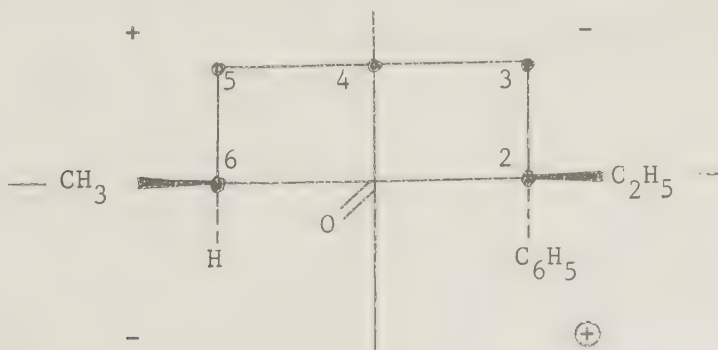


Après cinq minutes d'isomérisation, la spectroscopie RMN permet d'évaluer à 37% et 63% les quantités respectives de A et de B. Au moment où l'équilibre entre les deux entités est atteint la proportion est pratiquement inversée (70% de A et 30% de B).

La transposition de la 1R, 2R (-) méthyl-2 phényl-1 cyclopentyléthylcétone doit donc s'effectuer selon un processus analogue à celui décrit à propos de l'isomérisation de la méthyl-2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone.

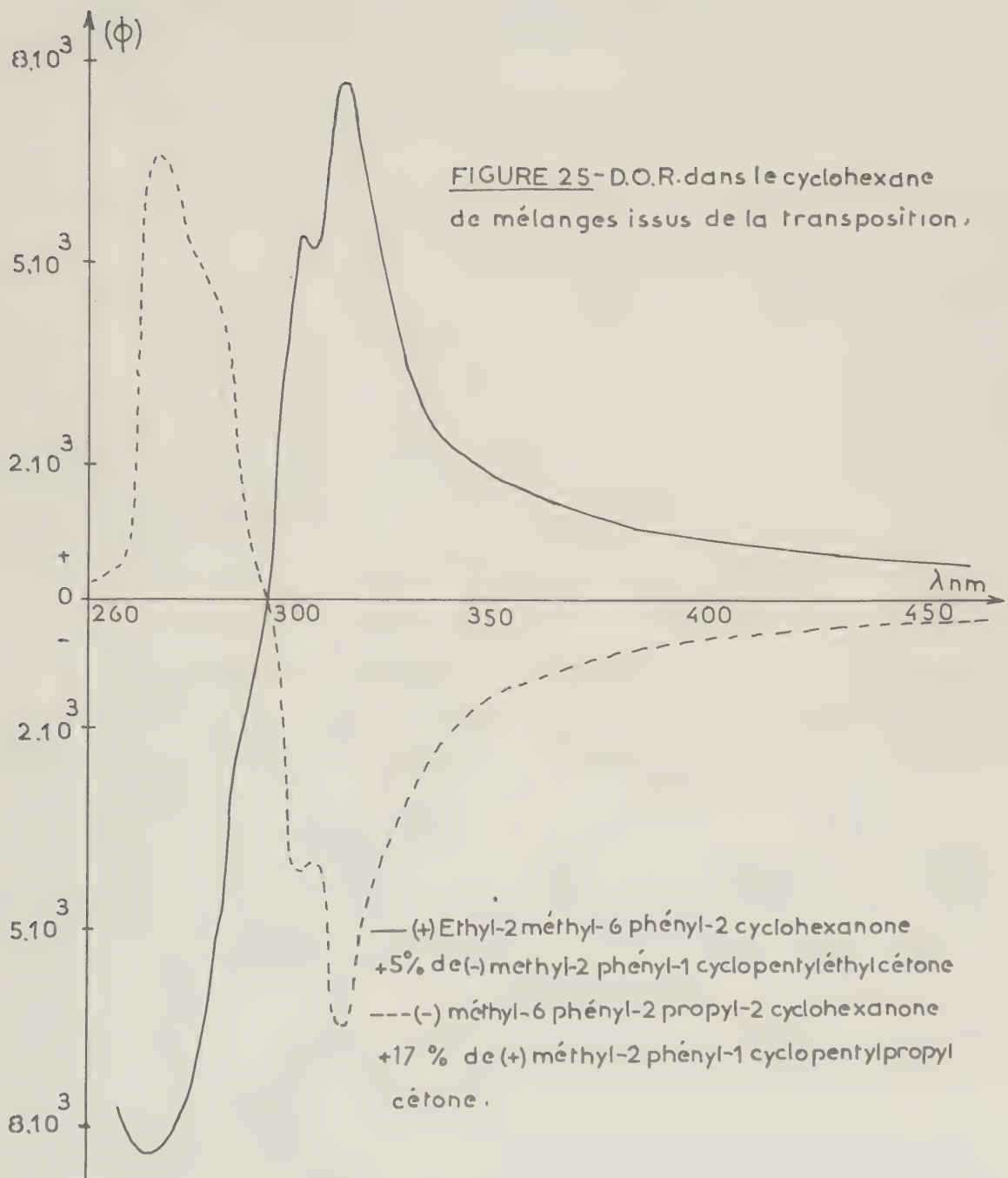
Dans cette hypothèse les énantiomères 2R, 6R 10B (30%) et 2R, 6S 10A (70%) de 1'éthyl-2 phényl-2 méthyl-6 cyclohexanone de transposition dessinés plus haut doivent être obtenus. Compte tenu des faits signalés précédemment, seul l'isomère 10A contribue efficacement à la détermination du signe de l'effet COTTON.

L'application de la règle des octants à ce composé permet de déduire un effet COTTON positif, ce qui est expérimentalement vérifié comme le montre la courbe DOR figure 25.



70% de 2R, 6S (+) 10A



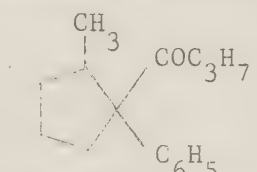
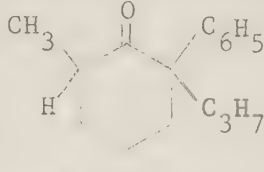




Le mécanisme de l'isomérisation est ici identique à celui détaillé précédemment à propos de la transposition de la méthyl-2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone.

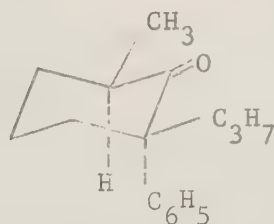
3. - Isomérisation de la 1S, 2S (+) méthyl-2 phényl-1 cyclopentylpropylcétone 8. -

Tableau récapitulatif des résultats de l'isomérisation de (+) 8.

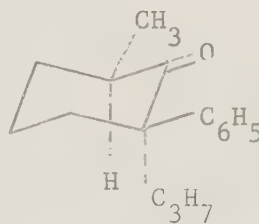
|                                  | <br>% de (+) <u>8</u> | <br>% de (-) <u>11</u> | % C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Mélange de transposition brut    | 17                                                                                                     | 58                                                                                                       | 25                                                                |
| Mélange de transposition purifié | 26                                                                                                     | 74                                                                                                       | 0                                                                 |

Le mécanisme d'isomérisation analogue à celui des deux autres cétones de la série, conduit au bout de 3 heures à 29% d'isomère cyclohexanique de type B et 71% d'isomère A, (dosage et identification effectués par RMN).

Ainsi la 1S, 2S (+) méthyl-2 phényl-1 cyclopentylpropylcétone, en présence de chlorure d'aluminium à 90°C, mène aux isomères 2S, 6S 11B (29%) et 2S, 6R 11A (71%) (schéma).



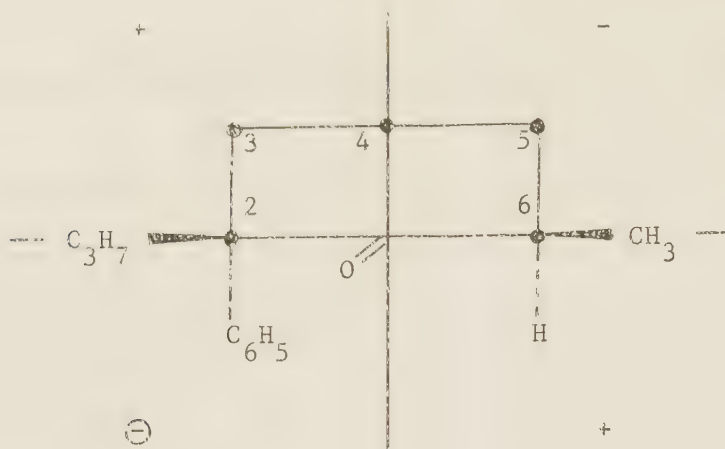
11A



11B

Parmi ces deux composés, seul 11A apporte une contribution efficace au signe de l'effet COTTON.

Cet isomère, comme le montre le schéma ci-dessous, induit un effet COTTON négatif en accord parfait avec le signe trouvé expérimentalement (courbe de DOR figure 25).



71% de 2S, 6R (-) 11A

Ceci vérifie encore le mécanisme proposé pour l'isomérisation en présence d'acide de LEWIS, des méthyl-2 phényl-1 cyclopentylalkylcétone. On assiste à une inversion du carbone asymétrique porteur du groupement phényle. Le second centre chiral qui conserve sa géométrie au début de l'isomérisation, ne doit ensuite son inversion (incomplète) de configuration qu'à la réaction d'épimérisation inévitable dans ces milieux.

En conclusion, l'ensemble de ces résultats permet d'assimiler l'isomérisation des cétones cyclopentaniques extranucléaires, aux réactions de transposition de type 1 - 2. Ils complètent l'étude stéréochimique qui avait été réalisée par B. CALAS et L. GIRAL sur des  $\alpha$ -phénylcétones linéaires.

En effet, lorsqu'on traite la 1S, 2S (+) méthyl-2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone (II), ou la 1R (-) diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone (I) par le chlorure d'aluminium anhydre à 90°C, on obtient respectivement la 2S, 6R (-) diméthyl-2,6 phényl-2 cyclohexanone (75%) et la 2R (+) triméthyl-2, 2, 6 phényl-2 cyclohexanone.

Il y a donc eu au cours de la réaction d'isomérisation inversion de la configuration de l'atome de carbone siège de la réaction.

De tels résultats, analogues pour les autres cétones des séries I et II, permettent de concevoir la synthèse de cyclohexanones optiquement actives de configuration connue.

## PARTIE EXPERIMENTALE

~~~~~

Indications générales

Voir chapitre I partie expérimentale

~~~~~

2,4 dinitroophénylhydrazone (2,4-D.N.P.) et semicarbazone (S.C.). -

(2,4-D.N.P.) et (S.C.) ont été préparées selon la méthode indiquée par R.L. SHRINER et R.C. FUSON (57).

Spectres ultraviolets (U.V.). -

Les spectres U.V. des cétones ont été enregistrés sur spectrophotomètre BECKMANN DK 2B.

Mesures optiques. -

Les courbes de dispersion optique rotatoire (D.O.R.) ont été enregistrées sur spectropolarimètre FICA " SPECTROPOL ", dans le cyclohexane pour les cétones et le méthanol pour les acides méthyl-2 phényl-1 cyclopentane carboxyliques optiquement actifs.

Points de fusion (F) et d'ébullition (Eb). -

Ils sont exprimés en degré CELSIUS (C).

I. - SYNTHÈSE DES DIMETHYL-2,2 ET METHYL-2 PHENYL-1 CYCLOPENTYLALKYL-CETONES

=====

A. - DIMETHYL-2,2 PHENYL-1 CYCLOPENTYLALKYL-CETONES. -

1. - Méthyl-4 pentanediol-1,4. -

2. - Dibromo-1,4 méthyl-4 pentane. -

La préparation de ces deux composés a été décrite dans la première partie.

3. - Diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentanecarbonitrile. -

Nous rappelons ici le détail du mode opératoire utilisé pour préparer ce composé.

78 g d'amidure de sodium (2 moles) en suspension dans 1,2 litre d'HMPT anhydre sont traités, sous courant d'azote, par 117 g (1 mole) de phénylacétonitrile et on laisse 1 heure en agitation. Sont ensuite ajoutés, goutte à goutte, 244 g (1 mole) de dibromo-1,4 méthyl-4 pentane. On porte alors la température à 160-180° pendant 30 heures. Après décomposition, à l'eau glacée, la couche organique est extraite au benzène, lavée successivement à l'acide chlorhydrique 10%, au thiosulfate de sodium 10% et à l'eau jusqu'à neutralité, séchée sur sulfate de sodium anhydre. Après évaporation du solvant sous vide, on obtient 140 g d'un mélange constitué de : 60 à 70% de diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentanecarbonitrile et de 30 à 40% de méthyl-6 phényl-2 heptène-5 nitrile. (C.P.V SE 30 150°).

La séparation est faite par hydrolyse basique du méthyl-6 phényl-2 heptène-5 nitrile, qui donne le sel de potassium de l'acide correspondant soluble dans l'eau. Pour cela, on traite les 140 g du mélange précédent (0,7 mole) par 80 g, (1,4 mole) de potasse dans 1,2 litre de diéthylène-glycol, et l'on porte 12 heures à reflux. Après hydrolyse du mélange froid, par un litre d'eau glacée, la phase organique est extraite à l'éther, le solvant évaporé. On recueille à la distillation 80 g de diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentanenitrile  $E_b_2 = 130-2^\circ\text{C}$ ; les caractéristiques de ce composé sont données dans la partie I.

4. - Acide diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique 1. -

L'hydrolyse de 100 g ( $\approx$  0,5 mole) de diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentanecarbonitrile se fait en présence de 56 g (1 mole) de potasse et d'un litre de diéthylèneglycol en portant le mélange à reflux pendant 6 jours. La mixture décomposée à froid par l'eau glacée est extraite à l'éther. La phase aqueuse décantée, est acidifiée par l'acide sulfurique 30% et extraite à l'éther. La couche organique, séchée sur chlorure de calcium, permet de récupérer, après évaporation du solvant, 55 g d'acide diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique, soit un rendement de 50%. Le point de fusion, après recristallisations dans l'éther - éther de pétrole (50 - 50) est de 124°C.

- Analyse :  $C_{14}H_{18}O_2$

|           |         |        |         |
|-----------|---------|--------|---------|
| % calculé | C-77,03 | H-8,31 | O-14,66 |
| % trouvé  | 77,01   | 8,31   | 14,63   |

IR, en solution dans  $CDCl_3$   $\nu(C=O)$  à 1690  $cm^{-1}$

RMN, en solution dans  $CDCl_3$

groupements méthyles s à  $\delta = 0,80$  ppm et à  $\delta = 1,26$  ppm

groupement cyclopentyle m centré à  $\delta = 2,1$  ppm

groupement phényle m centré à  $\delta = 7,35$  ppm.

5. - Acides (+) et (-) diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentanecarboxyliques. -

50 g ( $\approx$  0,23 mole) d'acide diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique racémique sont dissous à chaud, en présence de 60 g de cinchonidine optiquement pure, dans 600 ml d'alcool éthylique à 70%. On obtient, par cristallisation à froid un sel de point de fusion 170°C. Le traitement à l'acide chlorhydrique 10% du sel, plusieurs fois recristallisé, conduit à 21,5 g d'acide (+) diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique  $F = 106^\circ C$ .

Le traitement des eaux de cristallisation par l'acide chlorhydrique 10% conduit, après extraction à l'éther, à 19 g d'acide (-) diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique  $F = 101^\circ C$ , soit un rendement en acide optiquement actif de l'ordre de 88%.

Les caractéristiques IR et RMN sont identiques à celles notées pour l'acide racémique.

| D.O.R - t° 27°C (+) (10,15.10 <sup>-4</sup> g par ml de méthanol) |                                    |                                   |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| — cellule = 0,1 dm —                                              |                                    |                                   |
| (-) (10,10.10 <sup>-4</sup> g par ml de méthanol)                 |                                    |                                   |
| ( $\phi$ ) <sub>500</sub> = + 159                                 | ( $\phi$ ) <sub>400</sub> = + 333  | ( $\phi$ ) <sub>300</sub> = + 817 |
| ( $\phi$ ) <sub>260</sub> = + 1881                                | ( $\phi$ ) <sub>250</sub> = + 2258 |                                   |
| ( $\phi$ ) <sub>500</sub> = - 162                                 | ( $\phi$ ) <sub>400</sub> = - 259  | ( $\phi$ ) <sub>300</sub> = - 702 |
| ( $\phi$ ) <sub>260</sub> = - 1512                                | ( $\phi$ ) <sub>250</sub> = - 1890 |                                   |

6. - Chlorure de l'acide diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique. -

Dans un claisen prêt à la distillation et protégé de l'humidité, 21,8 g (0,1 mole) d'acide méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique et 25 g de chlorure de thionyle (0,2 mole), sont laissés en contact, 12 h à température ambiante.

Le chlorure de thionyle est ensuite distillé à pression ordinaire ainsi que les 5 ml de benzène anhydre additionnés. A la distillation sous pression réduite du chlorure d'acide, Eb<sub>2</sub>  $\simeq$  140°C, on recueille 22,5 g de produit, rendement 95%.

RMN, en solution dans CDCl<sub>3</sub>

groupements méthyles s à  $\delta$  = 0,70 ppm et à  $\delta$  = 1,24 ppm

groupement cyclopentyle m centré à  $\delta$  = 1,8 ppm

et m centré à  $\delta$  = 2,63 ppm

groupement phényle s à  $\delta$  = 7,24 ppm.

7. - (Diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentanecarboxamido)-1 phényl-1 éthane. -

a. - A partir du chlorure d'acide racémique. -

2,36 g (0,01 mole) de chlorure d'acide dilués dans 10 ml d'éther anhydre, sont refroidis à 0°C par un bain de glace. On additionne, goutte à goutte, 2,42 g (0,02 mole) de (+)  $\alpha$ -phénéthylamine. Après 1 h d'agitation, le mélange est traité par 20 ml d'acide chlorhydrique à 10%,

et ensuite extrait à l'éther. La phase étherée, lavée à l'eau plusieurs fois est séchée sur sulfate de sodium anhydre. Par refroidissement de la phase étherée, les amides diastéréoisomères cristallisent. Les cristaux essorés, sont utilisés pour le dosage RMN  $F = 72^{\circ}\text{C}$ .

IR, en solution dans  $\text{CCl}_4$   $\nu(\text{N-H})$  à  $3430\text{ cm}^{-1}$   
 $\nu(\text{C=O})$  à  $1675\text{ cm}^{-1}$   
 $\nu(\text{C=C})$  à  $1600\text{ cm}^{-1}$

CPV, colonne SE 30,  $200^{\circ}\text{C}$ , 2 pics d'intensité égale.

RMN, en solution dans  $\text{CDCl}_3$

groupements méthyles (a et b du cycle cyclopentyle).

$\text{CH}_3$  a : s dédoublé, centré à  $\delta = 0,78\text{ ppm}$

$\text{CH}_3$  b : s dédoublé, centré à  $\delta = 1,25\text{ ppm}$

Les singulets dédoublés sont respectivement, pour a et b, d'égale hauteur.

b. - A partir du chlorure d'acide optiquement actif. -

Le mode opératoire est identique à celui qui précède.

L'amide isolé cristallise,  $F = 85^{\circ}\text{C}$ .

CPV, SE 30,  $200^{\circ}\text{C}$ , 1 pic unique

IR, en solution dans  $\text{CCl}_4$   $\nu(\text{N-H})$  à  $3430\text{ cm}^{-1}$   
 $\nu(\text{C=O})$  à  $1675\text{ cm}^{-1}$

RMN, en solution dans  $\text{CDCl}_3$

groupements méthyles a et b du cyclopentyle

$\text{CH}_3$  a : s à  $\delta = 0,83\text{ ppm}$

$\text{CH}_3$  b : s à  $\delta = 1,32\text{ ppm}$

proton tertiaire de l'amide m centré à  $\delta = 5,15\text{ ppm}$

phényles m centré à  $\delta = 7,25\text{ ppm}$ .

8. - Diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylalkylcétone. -

a. - Diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone 3. -

(Nous rappelons ici le détail du mode opératoire utilisé pour préparer cette cétone; un mode opératoire général a été donné dans la partie expérimentale I).

1,5 g (0,06 mole) de magnésium recouverts de 50 ml d'éther anhydre sont traités par 8,6g(0,06 mole) d'iodure de méthyle dilués dans un même volume d'éther anhydre. Après une heure d'agitation, le mélange est refroidi et traité par 11 g ( $\sim$  0,06 mole) de chlorure de cadmium par petites quantités. L'éther remplacé par 50 ml de benzène anhydre, 7,1 g ( $\sim$  0,03 mole) du chlorure de l'acide diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentane-carboxylique sont additionnés. Le mélange est porté à reflux pendant 2 h et l'agitation est maintenue à température ambiante 12 h de plus.

Après décomposition à l'acide chlorhydrique 10% glacé, la couche organique extraite au benzène est lavée par une solution de carbonate de sodium diluée à 10% et plusieurs fois à l'eau, séchée sur sulfate de sodium anhydre. Par évaporation du solvant et distillation sous vide, on obtient 3,5 g de diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone avec un rendement de 55%.

CPV, carbowax 20 M, 200°C et XE 60 180°C, 1 pic unique

IR, en solution dans  $\text{CCl}_4$   $\nu(\text{C=O})$  à 1715  $\text{cm}^{-1}$   
 $\nu(\text{C=C})$  à 1600  $\text{cm}^{-1}$

RMN, en solution dans  $\text{CCl}_4$

groupements méthyles s à  $\delta = 0,70$  ppm et à  $\delta = 1,20$  ppm

groupement acétyle s à  $\delta = 1,77$  ppm

groupement phényle s à  $\delta = 7,20$  ppm

b. - Diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentyléthylcétone 4. -

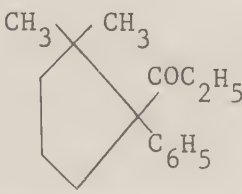
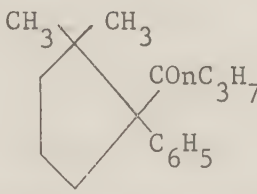
c. - Diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylpropylcétone 5. -

Elles ont été synthétisées de la même manière que la diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone à partir respectivement de :

- 0,06 mole de diéthylcadmium traitée par 7,1 g de chlorure d'acide, rendement en cétone 80%.

- 0,12 mole de dipropylcadmium traitée par 14,2 g de chlorure d'acide, rendement en cétone 63%.

Les caractéristiques spectrales sont rappelées dans un tableau :

|                                                                                   | IR<br>en solution dans $\text{CCl}_4$                                                                  | RMN<br>en solution dans $\text{CDCl}_3$<br>(A60)                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | $\nu(\text{C}=\text{O})$ à $1715 \text{ cm}^{-1}$<br>$\nu(\text{C}=\text{C})$ à $1600 \text{ cm}^{-1}$ | groupements méthyles<br>a. $\text{CH}_3$ s à $\delta = 0,73 \text{ ppm}$<br>b. $\text{CH}_3$ s à $\delta = 1,20 \text{ ppm}$<br>groupement o-éthyle<br>t à $\delta = 0,86 \text{ ppm}$<br>groupement phényle<br>s à $\delta = 7,18 \text{ ppm}$  |
|  | $\nu(\text{C}=\text{O})$ à $1710 \text{ cm}^{-1}$<br>$\nu(\text{C}=\text{C})$ à $1600 \text{ cm}^{-1}$ | groupements méthyles<br>a. $\text{CH}_3$ s à $\delta = 0,71 \text{ ppm}$<br>b. $\text{CH}_3$ s à $\delta = 1,20 \text{ ppm}$<br>groupement o-propyle<br>t à $\delta = 0,88 \text{ ppm}$<br>groupement phényle<br>s à $\delta = 7,18 \text{ ppm}$ |

Les cétones sont chromatographiquement pures

(CPV, carbowax 20 M,  $200^\circ\text{C}$ , XE 60,  $180^\circ\text{C}$ ).

d. - Diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylalkylcétone optiquement actives. -

Préparées de la même façon que les cétones racémiques, à partir du chlorure d'acide optiquement actif traité par l'organocadmien convenable, elles ont les mêmes caractéristiques (IR, RMN et CPV) que les cétones racémiques.

Nous rappellerons dans le tableau suivant, quelques valeurs du pouvoir rotatoire spécifique et les principales données UV des :

- (-) diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone 3
- (-) diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentyléthylcétone 4
- (+) diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylpropylcétone 5

|          | DOR<br>T = 28°C, cellule = 0,1 dm<br>solvant : cyclohexane                                                                                                                            | UV<br>T = 28°C, cellule = 1 cm<br>cyclohexane                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>3</u> | $(\phi)_{450} = -434$ $(\phi)_{350} = -2062$<br>$(\phi)_{300} = -2170$ $(\phi)_{315} = -6510$<br>$(\phi)_{295} = 0$ $(\phi)_{268} = +6607$<br><u>conc</u> : $1,003 \cdot 10^{-4}$ g/l | $\epsilon \rightarrow \pi^* (11L_p)$ $\left\{ \begin{array}{l} \lambda_{\max} = 280 \text{ nm} \\ \epsilon_{\max} = 436 \end{array} \right.$<br>$n \rightarrow \pi^* (C=O)$ $\left\{ \begin{array}{l} \lambda_{\max} = 296 \text{ nm} \\ \epsilon_{\max} = 224 \end{array} \right.$<br><u>conc</u> : 0,53 g/l  |
| <u>4</u> | $(\phi)_{450} = -162$ $(\phi)_{350} = -1512$<br>$(\phi)_{320} = -5076$ $(\phi)_{296} = 0$<br>$(\phi)_{280} = +4752$ $(\phi)_{268} = +5508$<br><u>conc</u> : $1,06 \cdot 10^{-4}$ g/l  | $\epsilon \rightarrow \pi^* (11L_p)$ $\left\{ \begin{array}{l} \lambda_{\max} = 280 \text{ nm} \\ \epsilon_{\max} = 340 \end{array} \right.$<br>$n \rightarrow \pi^* (C=O)$ $\left\{ \begin{array}{l} \lambda_{\max} = 285 \text{ nm} \\ \epsilon_{\max} = 193 \end{array} \right.$<br><u>conc</u> : 0,501 g/l |
| <u>5</u> | $(\phi)_{450} = +282$ $(\phi)_{350} = +975$<br>$(\phi)_{320} = +2720$ $(\phi)_{297} = 0$<br>$(\phi)_{280} = -2207$ $(\phi)_{268} = -2465$<br><u>conc</u> : $0,974 \cdot 10^{-4}$ g/l  | $\epsilon \rightarrow \pi^* (11L_p)$ $\left\{ \begin{array}{l} \lambda_{\max} = 280 \text{ nm} \\ \epsilon_{\max} = 510 \end{array} \right.$<br>$n \rightarrow \pi^* (C=O)$ $\left\{ \begin{array}{l} \lambda_{\max} = 297 \text{ nm} \\ \epsilon_{\max} = 190 \end{array} \right.$<br><u>conc</u> : 0,487 g/l |

B. - METHYL-2 PHENYL-1 CYCLOPENTYLALKYLKETONES. -  
-----

1. - Dibromo-1,4 pentane. -

2. - Méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarbonitrile. -

3. - Acide méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique racémique 2. -

La synthèse de ces composés a déjà été décrite dans la première partie.

4. - Acide (+) méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique. -

20 g (0,1 mole) d'acide méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique racémique et 25 g de cinchonidine optiquement pure, sont dissous à chaud dans le minimum d'alcool éthylique à 70%. Après récrystallisations, on isole un sel de point de fusion 135°C. Traité à reflux pendant 2 h par 300 ml d'acide chlorhydrique 10% et 200 ml d'éther, il conduit, après extraction à l'éther et évaporation du solvant, à 6 g d'acide (+) méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique, de point de fusion 79°C.

Les caractéristiques IR et RMN sont identiques à celles indiquées pour l'acide racémique.

D.O.R :  $t^{\circ}$  27°C,  $(5,93 \cdot 10^{-4})$  g, par ml de méthanol), cellule = 0,1 dm

$(\phi)_{600} = + 440^{\circ}$ ,  $(\phi)_{410} = + 1172^{\circ}$ ,  $(\phi)_{300} = + 3223^{\circ}$ ,  $(\phi)_{259} = + 5860$

$(\phi)_{225} = 0^{\circ}$ ,  $_{220} = - 4260^{\circ}$ .

5. - Chlorure de l'acide méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarboxylique. -

Le mode opératoire de préparation a été décrit (partie I).

RMN, en solution dans  $CDCl_3$

groupement méthyle d à  $\delta = 0,64$  ppm

groupement cyclopentyle m centré à  $\delta = 2$  ppm

groupement phényle s à  $\delta = 7,3$  ppm

6. - (Méthyl-2 phényl-1 cyclopentanecarboxamido)-1 phényl-1 éthane. -

a. - A partir du chlorure d'acide racémique. -

Les amides diastéréoisomères ont été préparés selon la méthode de J. JACOBUS et M. RABAN (58) par action de la (+)  $\alpha$ -phényléthyl amine sur le chlorure de l'acide méthyl-2 phényl-1 cyclopentane carboxylique en milieu benzène-pyridine.

A 0,5 g ( $0,22 \cdot 10^{-2}$  mole) de chlorure d'acide dilué dans 10 ml de benzène anhydre et 0,4 g de pyridine, on ajoute 0,533 g (0,44 mole) de (+)  $\alpha$ -phényléthyl amine. La solution est laissée 1 heure à température ambiante, ensuite extraite à l'éther. La phase étherée lavée à l'acide chlorhydrique 5% et au bicarbonate de sodium 5%, enfin à l'eau, est séchée sur sulfate de sodium anhydre. Le solvant chassé sous pression réduite, les amides diastéréoisomères sont directement utilisés pour le dosage RMN.

IR, en solution dans  $\text{CCl}_4$   $\nu(\text{N-H})$  à  $3432 \text{ cm}^{-1}$   
 $\nu(\text{C=O})$  à  $1675 \text{ cm}^{-1}$  et  $1796 \text{ cm}^{-1}$   
 $\nu(\text{C=C})$  à  $1600 \text{ cm}^{-1}$

CPV, colonne SE 30,  $200^\circ\text{C}$ , 2 pics de hauteur sensiblement égale mais temps de rétention voisins, donc pics mal résolus.

RMN, en solution dans  $\text{CDCl}_3$

a groupement méthyle d dédoublé  $\left\{ \begin{array}{l} \text{centré à } \delta = 0,59 \text{ ppm} \\ \quad \quad \quad (J = 7 \text{ Hz}) \\ \text{centré à } \delta = 0,64 \text{ ppm} \\ \quad \quad \quad (J = 7 \text{ Hz}) \end{array} \right.$   
(du cycle cyclopentyle)

b groupement méthyle d dédoublé  $\left\{ \begin{array}{l} \text{centré à } \delta = 1,22 \text{ ppm} \\ \quad \quad \quad (J = 7 \text{ Hz}) \\ \text{centré à } \delta = 1,28 \text{ ppm} \\ \quad \quad \quad (J = 7 \text{ Hz}) \end{array} \right.$   
(provenant de l'amine)

Les doublets a et b respectivement sont d'égale hauteur.

b. - A partir du chlorure d'acide optiquement actif. -

On opère de la même façon que précédemment sur 1 g de chlorure d'acide en solution dans 10 ml de benzène anhydre et de 0,8 g de pyridine, en présence de 0,533 g de (+)  $\alpha$ -phényléthyl amine.

L'amide obtenu cristallise, point de fusion 89°C.

- Analyse :  $C_{21}H_{25}NO$

|           |         |        |        |        |
|-----------|---------|--------|--------|--------|
| % Calculé | C-82,04 | H-8,20 | O-5,20 | N-4,56 |
| % trouvé  | 81,80   | 8,23   | 5,42   | 4,59   |

CPV, SE 30, 200°C, 1 pic unique

IR, en solution dans  $CCl_4$   $\nu(C=O)$  à  $1675\text{ cm}^{-1}$

7. - Méthyl-2 phényl-1 cyclopentylalkylcétone. -

a. - Méthyl-2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone 6. -

b. - Méthyl-2 phényl-1 cyclopentyléthylcétone 7. -

c. - Méthyl-2 phényl-1 cyclopentylpropylcétone 8. -

Ces trois cétones ont été synthétisées selon le mode opératoire décrit dans la partie I.

Les dérivés optiquement actifs sont obtenus de la même manière à partir du chlorure d'acide actif sur la lumière polarisée, traité par l'organocadmien approprié.

Les caractéristiques IR, RMN et CPV ont déjà été notées dans la première partie.

Les données UV et de DOR des :

- (+) méthyl-2 phényl-1 cyclopentylméthylcétone 6

- (-) méthyl-2 phényl-1 cyclopentyléthylcétone 7

- (+) méthyl-2 phényl-1 cyclopentylpropylcétone 8

sont reportées dans le tableau page suivante.

|          | DOR<br>T = 28°C, cellule = 0,1 dm<br>dans le cyclohexane                                                                                                                                                                                        | UV<br>T = 28°C, cellule = 1 cm<br>dans le cyclohexane                                                                                                                                                                                                         |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>6</u> | $\{\phi\}_{600} = + 1566^\circ$ $\{\phi\}_{320} = + 25412^\circ$<br>$\{\phi\}_{295} = 0^\circ$ $\{\phi\}_{270} = - 23866^\circ$<br>$\{\phi\}_{260} = - 20123^\circ$ $\{\phi\}_{245} = - 16037^\circ$<br><u>conc</u> : $4,6 \cdot 10^{-4}$ g/l   | $\pi \rightarrow \pi^* (1L_b) \begin{cases} \lambda_{\max} = 260 \text{ nm} \\ \epsilon_{\max} = 235 \end{cases}$<br>$n \rightarrow \pi^* (C=O) \begin{cases} \lambda_{\max} = 297 \text{ nm} \\ \epsilon_{\max} = 226 \end{cases}$<br><u>conc</u> : 0,46 g/l |
| <u>7</u> | $\{\phi\}_{600} = - 3965^\circ$ $\{\phi\}_{317} = - 15574^\circ$<br>$\{\phi\}_{300} = - 5776^\circ$ $\{\phi\}_{293} = 0^\circ$<br>$\{\phi\}_{272} = + 13924^\circ$ $\{\phi\}_{250} = + 9282^\circ$<br><u>conc</u> : $2,8 \cdot 10^{-4}$ g/l     | $\pi \rightarrow \pi^* (1L_b) \begin{cases} \lambda_{\max} = 258 \text{ nm} \\ \epsilon_{\max} = 256 \end{cases}$<br>$n \rightarrow \pi^* (C=O) \begin{cases} \lambda_{\max} = 295 \text{ nm} \\ \epsilon_{\max} = 248 \end{cases}$<br><u>conc</u> : 0,56 g/l |
| <u>8</u> | $\{\phi\}_{600} = + 1052^\circ$ $\{\phi\}_{320} = + 25821^\circ$<br>$\{\phi\}_{310} = + 21422^\circ$ $\{\phi\}_{297} = 0^\circ$<br>$\{\phi\}_{280} = - 22474^\circ$ $\{\phi\}_{250} = - 17214^\circ$<br><u>conc</u> : $16,85 \cdot 10^{-4}$ g/l | $\pi \rightarrow \pi^* (1L_b) \begin{cases} \lambda_{\max} = 260 \text{ nm} \\ \epsilon_{\max} = 270 \end{cases}$<br>$n \rightarrow \pi^* (C=O) \begin{cases} \lambda_{\max} = 295 \text{ nm} \\ \epsilon_{\max} = 270 \end{cases}$<br><u>conc</u> : 0,46 g/l |

- Principales valeurs UV et de DOR des cétones (+) 6, (-) 7  
et (+) 8.

## II. - SYNTHÈSE DES ALKYL-2 METHYL-6 PHENYL-2 CYCLOHEXANONES

=====

### 1. - Chloro-2 cyclohexanone. -

Elle a été préparée selon la méthode de M.S. NEWMAN, M.D. FARBMAN et H. HIPSHER, décrite dans Organic Synthèses (59).

294 g (3 moles) de cyclohexanone et 900 ml d'eau sont balayés par un courant de chlore jusqu'à concurrence de  $\sim$  3 moles (215 g). On recueille, après distillation sous pression réduite  $E_{b_{16}} = 87^\circ$ , 238 g de chloro-2 cyclohexanone, rendement 60%.

IR, en solution dans  $CCl_4$   $\nu(C=O)$  à  $1730\text{ cm}^{-1}$

RMN, en solution dans  $CCl_4$

proton tertiaire m centré à 4,35 ppm

cyclohexyle m centré à 2,2 ppm

### 2. - Phényl-2 cyclohexanone. -

Cette cétone a été synthétisée selon la méthode de M.S. NEWMAN et M.D. FARBMAN (10), par action du bromure de phényl magnésium sur les chloro-2 cyclohexanones en milieu benzénique.

A partir de 3,22 moles de bromure de phényl magnésium et de 280 g ( $\sim$  2,1 moles) de chloro-2 cyclohexanone, nous obtenons 100 g de phényl-2 cyclohexanone,  $E_{b_6} = 136^\circ$ , rendement 52%.

La recristallisation, jusqu'à point de fusion constant  $56^\circ\text{C}$ , se fait dans le mélange éther-éther de pétrole 50-50.

IR, en solution dans  $CCl_4$   $\nu(C=O)$  à  $1720\text{ cm}^{-1}$   
 $\nu(C=C)$  à  $1600\text{ cm}^{-1}$

RMN, en solution dans  $CCl_4$

cyclohexyle m centré à  $\delta = 2,1$  ppm

proton tertiaire m centré à  $\delta = 2,62$  ppm

phényle m centré à  $\delta = 7,50$  ppm

3. - Méthyl-2 phényl-2 cyclohexanone 15. -

A 50 g ( $\sim$  1,25 mole) d'amidure de sodium placés sous azote, dans 700 ml d'éther anhydre, 200 g (1,15 mole) de phényl-2 cyclohexanone dissous dans 350 ml d'éther anhydre et 150 ml de benzène sont ajoutés goutte à goutte pendant 1 heure. Après 1 heure de reflux, le mélange est refroidi et traité par une solution de 250 g (1,76 mole) d'iodure de méthyle dans 350 ml d'éther anhydre. Le mélange réactionnel est alors porté 2 heures à reflux, puis décomposé à froid par l'eau et extrait à l'éther. La solution étherée est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, séchée sur sulfate de sodium ; les solvants sont chassés sous vide. Par distillation du résidu, on recueille 182 g de méthyl-2 phényl-2 cyclohexanone,  $Eb_2 = 106-107^\circ$ , rendement 85%.

Après purification par formation de la semicarbazone,  $F = 214^\circ C$  la CPV, colonne carbowax 20 M, à  $200^\circ C$ , révèle un pic unique.

IR, en solution dans  $CCl_4$   $\nu(C=O)$  à  $1715\text{ cm}^{-1}$   
 $\nu(C=C)$  à  $1600\text{ cm}^{-1}$

RMN, en solution dans  $CCl_4$

groupement méthyle s à  $\delta = 1,3\text{ ppm}$

groupement cyclohexyle m centré à  $\delta = 2,1\text{ ppm}$

groupement phényle m centré à  $\delta = 1,58\text{ ppm}$

4. - Ethyl-2 phényl-2 cyclohexanone. -

A 12,5 g d'amidure de sodium dans 175 ml d'éther, on ajoute goutte à goutte, à reflux, 50 g de phényl-2 cyclohexanone, en solution dans 85 ml d'éther et 35 ml de benzène. L'éther est ensuite remplacé par 350 ml de benzène et la solution est traitée par 67 g d'iodure d'éthyle en solution benzénique.

Après 3 heures de reflux, on décompose par l'eau et extrait à l'éther. Les solvants chassés, on recueille après distillation sous vide, 47 g d'éthyl-2 phényl-2 cyclohexanone,  $Eb_2 = 140^\circ$ , rendement 80%.

Les traces de cétone non alkylée qui renferme l'éthyl-2 phényl-2 cyclohexanone sont éliminées par l'intermédiaire de la semicarbazone,  $F = 237^\circ C$ .

CPV, colonnes carbowax 20 M et SE 30, 200°C, donne un pic unique.

IR, en solution dans  $\text{CCl}_4$      $\nu(\text{C=O})$  à  $1711 \text{ cm}^{-1}$   
                                          $\nu(\text{C=C})$  à  $1600 \text{ cm}^{-1}$

RMN, en solution dans  $\text{CCl}_4$

groupement éthyle ( $-\text{CH}_3$ ), t à  $\delta = 0,67 \text{ ppm}$  ( $J = 7 \text{ Hz}$ )

( $-\text{CH}_2-$ ) du groupement éthyle et

cyclohexyle m centré à  $\delta = 2,15 \text{ ppm}$

phényle m centré à  $\delta = 7,16 \text{ ppm}$ .

#### 5. - Propyl-2 phényle-2 cyclohexanone. -

Ce composé est préparé selon le mode opératoire donné par TORIZO TAKAHASHI et ses collaborateurs (9).

Une suspension constituée de 21,1 g (0,54 mole) d'amidure de sodium dans l'éther anhydre est portée à reflux. On additionne 78,3 g (0,45 mole) de phényle-2 cyclohexanone dissous dans un mélange éther - benzène anhydres (70-30) contenant 127,5 g (0,75 mole) d'iodure de propyle. On laisse ensuite à reflux pendant 3 heures.

La distillation sous vide donne 56,5 g de propyl-2 phényle-2 cyclohexanone  $\text{Eb}_{0,5} = 117^\circ\text{C}$ , rendement 62%.

La CPV, (colonne SE 30, 2 M, T =  $180^\circ\text{C}$ ) présente un pic unique.

IR, en solution dans  $\text{CCl}_4$      $\nu(\text{C=O})$  à  $1705 \text{ cm}^{-1}$   
                                          $\nu(\text{C=C})$  à  $1590 \text{ cm}^{-1}$

RMN, en solution dans  $\text{CCl}_4$

groupement phényle m centré à    = 7,2 ppm

groupement propyle et cyclohexyle m centré à    = 1,8 ppm

- Analyse :  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}$

|           |         |        |        |
|-----------|---------|--------|--------|
| % calculé | C-83,28 | H-9,32 | O-7,40 |
| % trouvé  | 83,24   | 9,34   | 7,42   |

#### 6. - Diméthyle-2,6 phényle-2 cyclohexanone    9. -

Cette cétone a été synthétisée d'après la méthode utilisée par S. BORY, M. FETIZON, P. LAZLO et D.H. WILLIAMS (8) dans la préparation de la triméthyle-2, 2, 6 cyclohexanone. 5 g de sodium métal en

solution dans 14 ml d'alcool tertioamylique et 40 ml de toluène anhydre. Après 20 heures, on décante le sodium non réagi, et on ajoute 18 g de méthyl-2 phényl-2 cyclohexanone. Sont ensuite additionnés en 30 minutes, 46 g d'iodure de méthyle, l'agitation est poursuivie pendant 74 heures à une température voisine de 40°C. Le mélange réactionnel froid est décomposé à l'eau et extrait à l'éther. La couche organique lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, est distillée sous vide une fois les solvants chassés. Les traces de méthyl-2 phényl-2 cyclohexanone qui n'ont pas réagi, sont éliminées par formation de la semicarbazone de cette cétone qui est obtenu seule,  $F = 214^{\circ}\text{C}$ . La triméthyl-2, 6, 6 phényl-2 cyclohexanone formée à raison de 20% est réduite à l'état de traces négligeables par chromatographie préparative après plusieurs passages (Autoprep, Modèle A-700, colonne SE 30, 2 M,  $160^{\circ}\text{C}$ ).

CPV, colonne carbowax 20 M,  $200^{\circ}\text{C}$ , : 1 pic unique  
colonne SE 30,  $160^{\circ}\text{C}$ , : 1 pic.

IR, en solution dans  $\text{CCl}_4$   $\nu(\text{C}=\text{O})$  à  $1720\text{ cm}^{-1}$

RMN, en solution dans  $\text{CCl}_4$

groupement méthyle en 6, d à  $\delta = 0,95\text{ ppm}$  ( $J = 7\text{ Hz}$ )  
en 2, s à  $\delta = 1,21\text{ ppm}$

groupement cyclohexyle, m centré à  $\delta = 1,70\text{ ppm}$   
m centré à  $\delta = 2,5\text{ ppm}$

groupement phényle m centré à  $\delta = 7,16\text{ ppm}$

UV, ( $n \rightarrow \pi^*$ )  $\lambda_{\text{max}}^{\text{cyclohexane}} = 295\text{ nm}$  ;  $\epsilon_{\text{max}} = 121$ .

Il est à noter que cette cétone a également été isolée en utilisant la méthode décrite par W.E. BACHMAN et L.B. WICK (7).

Nous isolons tout d'abord la diméthyl-2,6 phényl-2 carbométhoxy-6 cyclohexanone, selon la technique donnée par ces auteurs. On traite une suspension de méthylate de sodium dans le benzène (préparée à partir de 6 g de sodium dans 65 ml de méthanol anhydre), par 30 g de diméthylloxalate et 20 g de méthyl-2 phényl-2 cyclohexanone en solution benzénique. 11,5 g de glyoxalate résultant cristallisé, sont décarbonylés en 10 minutes sous courant d'azote en présence de pierres ponce, en chauffant sur bain d'huile à  $160\text{--}165^{\circ}$ . La distillation du produit, extrait au benzène, donne la méthyl-2 phényl-2 carbométhoxy-6 cyclohexanone,  $Eb_{0,1} = 115^{\circ}\text{C}$ .

Le  $\beta$  cetoester récupéré mis en présence de méthylate de sodium dans l'alcool méthylique absolu (3,8 g de sodium dans 60 ml de méthanol) est traité par 20 ml d'iodure de méthyle. Après extraction au benzène, la distillation conduit à la diméthyl-2,6 phényl-2 carbométhoxy-6 cyclohexanone ( $Eb_{O,1} = 118^\circ$ ). Ensuite recristallisée dans le méthanol  $F = 73^\circ$ .

RMN, en solution dans  $CDCl_3$

groupements méthyles (en 2 et 6) s à  $\delta = 1,30$  ppm et  $\delta = 1,33$  ppm

groupement méthoxy s à  $\delta = 2,93$  ppm

groupement phényle s à  $\delta = 7,23$  ppm

4 g de ces cristaux de diméthyl-2,6 phényl-2 carbométhoxy-6 cyclohexanone, sont portés 4 heures à reflux en présence de 80 ml d'acide acétique, 40 ml d'acide chlorhydrique concentré et 20 ml d'eau. La distillation du produit extrait à l'éther, donne la diméthyl-2,6 phényl-2 cyclohexanone ( $Eb_{O,1} = 83-5^\circ$ ) dont nous donnons plus haut les caractéristiques spectrales.

Nous indiquons cependant, que dans ce cas, le spectre de RMN en solution dans  $CDCl_3$  permet de déceler la présence d'un deuxième isomère, B, à raison de 6 à 8%.

Ceci est confirmé par la CPV (colonnes XE 60  $180^\circ$  et carbowax 20 M,  $200^\circ C$ , de 2 M, gaz vecteur : azote).

RMN, en solution dans  $CDCl_3$  de l'isomère B.

groupement méthyle (en 2) s à  $= 1,34$  ppm

groupement méthyle (en 6) d à  $= 0,94$  ppm ( $J = 7$  Hz)

#### 7. - Ethyl-2 méthyl-6 phényl-2 cyclohexanone 10. -

Préparée selon la même méthode que la diméthyl-2,6 phényl-2 cyclohexanone, à partir de 30 g ( $\sim 0,15$  mole) d'éthyl-2 phényl-2 cyclohexanone. Après purification par semicarbazone d'une part et par chromatographie préparative en phase vapeur d'autre part, la CPV, colonne SE 30 à  $160^\circ C$ , indique comme précédemment un pic important et des traces négligeables ( $< 5\%$ ) d'éthyl-2 phényl-2 diméthyl-6,6 cyclohexanone.

IR, en solution dans  $CCl_4$   $\nu(C=O)$  à  $1712\text{ cm}^{-1}$

RMN, en solution dans  $CCl_4$

( $-CH_3$ ) du groupement éthyle t à  $\delta = 0,57$  ppm ( $J = 7$  Hz)

groupement méthyle en 6 d à  $\delta = 0,92$  ppm ( $J = 7$  Hz)

groupement cyclohexyle  $\left\{ \begin{array}{l} \text{m centré à} = 1,67 \text{ ppm} \\ \text{m centré à} = 2,5 \text{ ppm} \end{array} \right.$

groupement phényle  $\text{m centré à} = 7,14 \text{ ppm}$

UV,  $(n \rightarrow \pi^*)$   $\lambda_{\text{max}}^{\text{cyclohexane}} = 293 \text{ nm}$ ,  $\epsilon_{\text{max}} = 119$ .

# 8. - Propyl-2 méthyl-6 phényl-2 cyclohexanone 11. -

Sous courant d'azote, 12 g (0,3 mole) d'amidure de sodium en suspension dans 300 ml de toluène anhydre sont traités par 65 g (0,3 mole) de propyl-2 phényl-2 cyclohexanone. Après 1 heure de reflux, et retour à la température ambiante, on additionne 49,7 g (0,35 mole) d'iodure de méthyle. Le mélange en agitation est laissé pendant 72 heures à reflux (110°). La mixture réactionnelle décomposée à froid par l'eau est extraite à l'éther. La phase organique lavée à l'eau est séchée sur sulfate de sodium anhydre. Les solvants sont évaporés sous pression réduite. A la distillation, on recueille un mélange constitué de trois produits (CPV, colonne carbowax 200°, SE 30, 160°).

- 64% de propyl-2 méthyl-6 phényl-2 cyclohexanone désirée
- 23% de propyl-2 phényl-2 cyclohexanone de départ
- 13% de diméthyl-6,6 propyl-2 phényl-2 cyclohexanone

On traite, tout d'abord ce mélange par le chlorhydrate de semicarbazide et l'acétate de sodium en milieu alcool éthylique, selon la méthode décrite par R.L. SHRINER et R.C. FUSON (57). Seule la semicarbazone de la propyl-2 phényl-2 cyclohexanone ( $F = 145^\circ\text{C}$ ) se forme.

Elle est séparée des deux autres constituants du mélange sur verre fritté. Enfin, on élimine, à 3 - 4% près, la diméthyl-6,6 phényl-2 propyl-2 cyclohexanone par chromatographie en phase gazeuse préparative, (Autoprep, Modèle A-700, colonne SE 30, 2 M, 150°C). Plusieurs passages sont nécessaires.

Les caractéristiques de la méthyl-6 propyl-2 phényl-2 cyclohexanone isolée, sont les suivantes :

CPV, (colonnes carbowax, 20 M, 200°C, SE 30, 160°C) 1 pic unique

IR, en solution dans  $\text{CCl}_4$   $\nu(\text{C=O})$  à  $1705 \text{ cm}^{-1}$

RMN, en solution dans  $\text{CCl}_4$

groupement méthyle d à  $\delta = 0,92 \text{ ppm}$  ( $J = 6,5 \text{ Hz}$ )

groupement phényle m centré à  $\delta = 7,5 \text{ ppm}$

UV,  $(n \rightarrow \pi^*)$   $\lambda_{\text{max}}^{\text{cyclohexane}} = 290 \text{ nm}$   $\epsilon_{\text{max}} = 203$

### III. - SYNTHÈSE DES ALKYL-2 DIMÉTHYL-6,6 PHÉNYL-2 CYCLOHEXANONES

-----

Les trois cétones de la série :

la triméthyl-2, 6, 6 phényl-2 cyclohexanone 12

l'éthyl-2 diméthyl-6,6 phényl-2 cyclohexanone 13

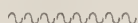
la propyl-2 diméthyl-6,6 phényl-2 cyclohexanone 14

sont obtenues avec un rendement voisin de 85 - 90% à partir des cyclohexanones monométhylées en 6 correspondantes. Pour 1 mole de cétone 1,25 mole d'amidure de sodium est employée dans 500 ml de toluène anhydre. 1,25 mole d'iodure de méthyle est ensuite ajoutée. La méthylation nécessite 10 heures de reflux.

Les caractéristiques spectrales de 12, 13 et 14 sont données p. 105, 106 et 109.

~~~~~


B I B L I O G R A P H I E



- (1) B. CALAS *et* L. GIRAL
Bull. Soc. chim., 1971, 2629

- (2) S. DURAND
D.E.S., MONTPELLIER 1968

- (3) K.V. LEVSMINA *et* S.I. SERGEVINA
J. Gen. chem. USSR, 1952, 22, 2217

- (4) W.S. JOHNSON *et* A. POSVIC
J. amer. chem. Soc., 1947, 69, 1361

- (5) R.E. IRELAND *et* J.A. MARSHALL
J. org. chem., 1962, 27, 1615

R.E. IRELAND *et* R.C. KIERSTEAD
J. org. chem., 1966, 31, 2545

- (6) M.S. NEWMAN *et* M.D. FARBMAN
J. amer. chem. Soc., 1944, 66, 1550

- (7) W.E. BACHMANN, WAYNE COLE *et* A.L. WILDS
J. amer. chem. Soc., 1940, 62, 824
W.E. BACHMANN *et* L.B. WICK
J. amer. chem. Soc., 1950, 72, 2000

- (8) S. BORY, M. FETIZON, P. LAZLO *et* D.H. WILLIAMS
Bull. Soc. chim., 1965, p. 2541
- (9) TORIZO TAKAHASHI, MIKIO HORI, KENTARO OKAMURA
Yakugaku zasshi, 1958, 78, 1-5
- (10) R.C. COOKSON *et* J. HUDEC
J. chem. Soc., 1962, 429
- (11) D.M. WILLIAMS *et* N.S. BHACCA
Tetrahedron, 1965, 1641
- (12) M. FETIZON, J. GORE, P. LAZLO, B. WAEGELL
J. org. chem., 1966, 31, 4047-9
- (13) J. CROUZET
Thèse Doctorat ès-Sciences Physiques, MONTPELLIER 1968
- (14) P. BELANGER, C. FREPPEL, D. TIZANE *et* J.C. RICHER
Chemical communications 1971, p. 266
- (15) S. BOATMAN, T.M. HARRIS, *et* C.R. HOUSER
J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 82
- (16) R.C. COOKSON *et* N.S. WARIYAR
J. chem. Soc., 1956, 2302
- (17) P. COLLARD, I. ELPHIMOFF-FELKIN *et* M. VERRIER
Bull. Soc. chim., 1961, 516
- (18) H. LABHART *et* G. VAGNIERE
Helv. chim. Acta., 1959, 42, 2219
- (19) S. Mc KENZIE, S.F. MARSOCCHI *et* H.C. LAMPE
J. org. chem., 1965, 30, 3328
- (20) M.T. MARQUET-PALOT
D.E.S. MONTPELLIER 1967
- (21) M. CORNUBERT, M. ANZIAMI, CLAUDON, LEMOINE-TRESSOMI, M. ANDRE,
R. ANDRE, AUBRY, BOURGUIGNON, DE REMO, GOLE, HARTMANN, JOLY,
KAZIZ, M. LEMOINE, MORELLE, NICOLAS, STREBEL
Bull. Soc. chim., 1951, p. 23

- (22) D.D. FAULT, W.H. CORKERN, I. OOKUMI *et* A. FRY
J. org. chem., 1970, 1518
- (23) G. BARTH, W. VOELTER, H.S. MOSHER, E. BUNNENBERG *et* C. DJERASSI
J. amer. chem. Soc., 1970, 92, 875
- (24) J. CYMERMAN CRAIG, W.E. PEREIRA, Jr., B. HALPERN *et* J.W. WESTLEY
Tetrahedron 1971, 27, 1173
- (25) L. LEISEROWITZ *et* G.M. SCHMIDT
Acta crystallogr., 1965, 18, 1050
- (26) G.J. KARABATSOS *et* N. HSI
J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 2864
- (27) G. GOTTARELLI, W. KLYNE *et* P.M. SCOPES
J. chem. Soc., (C), 1967, 1366
- (28) J.P. JENNINGS, W. KLYNE *et* P.M. SCOPES
J. chem. Soc., (C), 1965, 7211 *et* 7229
- (29) W. KLYNE, P.M. SCOPES, A. WILLIAMS
J. chem. Soc., (C), 1965, 7237
- (30) A. MOSCOWITZ, K. MISLOW, M.A.W. GLASS *et* C. DJERASSI
J. amer. chem. Soc., 1962, 84, 1045
- (31) J.R. PLATT
J. chem. Phys., 1949, 17, 484
- (32) M. RABAN *et* K. MISLOW
Topics in stereochemistry
Vol. II, p. 199, Interscience
- (33) D.E. BAYS, R.C. COOKSON, S. Mc KENZIE
J. chem. Soc., (B), 1967, 215
- (34) D.E. BAYS, R.C. COOKSON
J. chem. Soc., (B), 1967, 226
- (35) S.F. MASON
J. chem. Soc., (B), 1962, 226

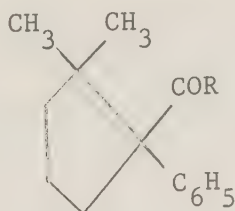
- (36) T.R. HOLLANDS, P. de MAYO, M. NISBET et P. CRABBE
Can. J. chem., 1965, 43, 3008
- (37) P. CRABBE et A. BOWERS
J. org. chem., 1957, 32, 2129
- (38) P. CRABBE et W. KLYNE
Tetrahedron, 1967, 23, 3449
- (39) J.P. CONNOLLY, R. DORCHAI et T.B. THOMPSON
J. chem. Soc., (C), 1968, 461
- (40) K. MISLOW
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1962, 93, 457
- (41) K. MISLOW et G.J. BERGER
J. amer. chem. Soc., 1962, 84, 1956
- (42) E. BUNNENBERG, C. DJERASSI, L. MISLOW et A. MOSCOWITZ
J. amer. chem. Soc., 1962, 84, 2823, 5003
- (43) D.J. SANDMAN et K. MISLOW
J. org. chem., 1968, 33, 2924
- (44) A. MOSCOWITZ, A.E. HANSEN, L.S. FORSTER, K. ROSENHECK
Biopolymers Symp., 1964, 1, 75
- (45) A. MOSCOWITZ
Proc. Roy. Soc. (London), 1967, A 297, 16, 40
- (46) R.E. BALLARD, S.F. MASON et G.W. VANE
Trans, Faraday Soc., 1963, 59, 775
- (47) D.J. SANDMAN, K. MISLOW, W.P. GIDDINGS, J. DIRLAM et G.C. HAMSON
J. amer. chem. Soc., 1968, 90, 4877
- (48) R.C. COOKSON et S. Mc KENZIE
Proc. chem. Soc., 1961, 423
- (49) S. Mc KENZIE, S.B. SAILA, R.A. SHAPPY
J. org. chem., 1963, 28, 548
- (50) M. GORODETSKY, D. AMAR et Y. MAZUR
J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 5218

- (51) M. GORODETSKY, A. VOGEL, V. MAZUR
J. org. chem., 1966, 31, 699
- (52) C. MÖNPETIT, L. GIRAL *et* J. ROUZAUD
C.R. Acad. Sci. PARIS, 1965, 261, 4142
- (53) A.G. BROOK, H.W. KUCERA *et* D.M. Mc RAE
Can. J. chem., 1970, 48, 818
- (54) J.N. COXON, M.P. HARTSHORN *et* W.J. RAE.
Tetrahedron 1970, 26, 1091
- (55) BENJAMIN, SCHAEFFER, COLLINS
J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 6160
- (56) J.E. DUBOIS *et* P. BAUER
Bull. Soc. chim., 1967, p. 1156
- (57) R.L. SHRINER *et* R.C. FUSON
The systematic identification of organic compounds
J. WILEY and Sons, Inc. N.Y., 3ème Edit., Chapitre VIII.
- (58) J. JACOBUS *et* M. RABAN
J. of. chem. Education, Juin 1969, 46, p. 188
- (59) M.S. NEWMAN, M.D. FARBMAN *et* H. HIPSHER
revu par C.S. HAMILTON *et* C.W. WHITEHEAD,
Organic syntheses, vol. III, p. 188.

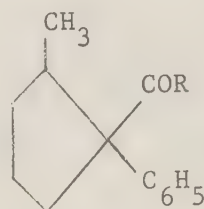
C O N C L U S I O N



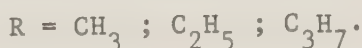
Le travail que nous venons d'exposer a permis de préciser la stéréochimie de l'extension de cycle lors de l'isomérisation acido-catalysée de diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylalkylcétone I et de méthyl-2 phényl-1 cyclopentylalkylcétone II optiquement actives.



I



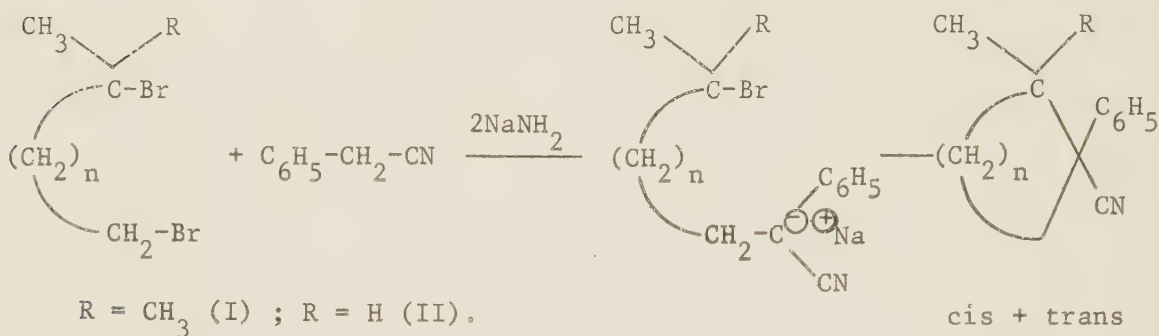
II



Cette étude a tout d'abord conduit à mettre au point une méthode de synthèse stéréosélective des composés II. En effet l'obtention d'un diastéréoisomère cis ou trans facilitait grandement l'étude avec les composés optiquement actifs.

Les cétones I et II ont été préparées par action de l'organo-cadmien convenable sur l'acide cyclopentanique correspondant.

Dans une première partie, nous nous sommes intéressés aux conditions opératoires nous permettant d'isoler l'un ou l'autre des nitriles diastéréoisomères de type II, et le diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentanecarbonitrile (type I). Ceci constituait la voie d'accès la plus aisée aux acides recherchés.



Les différents essais de synthèse ont permis de préciser que pour ce type de réaction la stéréochimie était étroitement liée à la nature du solvant utilisé, ainsi qu'à la longueur de la chaîne carbonée (nous avons traité le cas pour $n = 1$ et $n = 0$). Par contre, elle était indépendante de la nature du cation et de la température à laquelle on opère.

Nous avons pu montrer que ces réactions de cyclisation $\alpha\alpha'$ diastéréogènes s'effectuaient en deux étapes. Au cours de la 1ère, le phénylacétonitrile métallé est alkylé par l'extrémité $-\text{CH}_2\text{Br}$ plus réactive. Puis, au cours de la 2ème étape, déterminante pour la stéréochimie, il y a cyclisation.

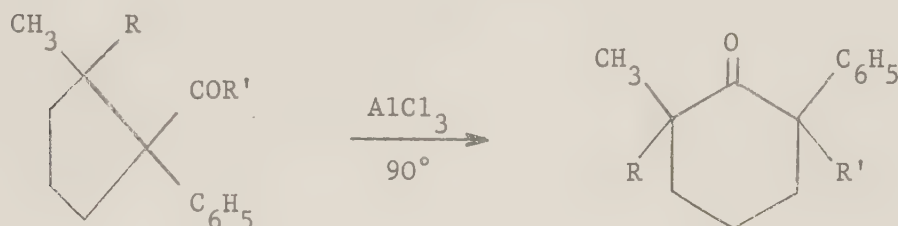
Des modèles basés sur le type de paires d'ions impliquées ont permis d'interpréter les résultats et de rendre compte du diastéréoisomère obtenu. Cette interprétation est essentiellement basée sur les interactions stériques dans l'état de transition, compte tenu du fait que l'on est en présence, selon le solvant, ou d'une paire d'ions intime ou d'une paire d'ions séparée par le solvant ou encore que l'on a à faire à des espèces libres.

Une justification de ceci a pu être fournie en étudiant la cyclisation du dibromo-1,4 méthyl-2 butane et du dibromo-1,4 méthyl-4 pentane sur le phénylacétonitrile, ainsi qu'en remplaçant le groupement nitrile par le groupement acétyle.

Cette première partie nous a donc amené à préciser que dans les solvants non dissociants (toluène, DME, THF) le nitrile diastéréoisomère *cis* est obtenu avec le meilleur rendement alors que le composé *trans* est préférentiellement obtenu lorsqu'on opère en milieu dissociant (DMSO, HMPT).

L'hydrolyse des nitriles conduit aux acides correspondants et à partir de ceux-ci on peut aisément préparer les cétones I et II.

Dans la deuxième partie de ce travail, nous nous sommes intéressés à l'isomérisation des cétones cyclopentaniques extranucléaires I et II en cyclanones III.



$\text{R} = \text{CH}_3$ (I) ; $\text{R} = \text{H}$ (II).

III

$\text{R}' = \text{CH}_3$; C_2H_5 ; nC_3H_7 .

Les cétones I et II ont été obtenues optiquement actives à partir des acides énantiomères correspondants, eux-mêmes préparés à partir de l'entité racémique traitée par la cinchonidine optiquement pure.

Mais avant d'effectuer l'étude stéréochimique du comportement de I et II en milieu acide, il fallait d'une part préparer et déterminer la configuration d'échantillons authentiques III, afin d'identifier les cyclanones dans le mélange de transposition, d'autre part, voir si d'éventuelles réactions d'épimérisation à la fois dans II et III ne se produiraient pas dans les milieux utilisés.

Nous avons également précisé, en effectuant une étude cinétique pour chacune des cétones des séries I et II, les meilleures conditions de passage aux cyclohexanones III.

De plus, l'étude cinétique précédente nous a permis de montrer qu'au cours de la réaction, les méthyl-6 phényl-2 alkyl-2 cyclohexanones (type III) formées subissaient une épimérisation dont il faudrait tenir compte lors de la transposition des cétones optiquement actives.

Par ailleurs nous avons déterminé la configuration des cétones optiquement actives I et II de départ, en utilisant la règle des octants, étendue aux systèmes β - γ éthyléniques par K. MISLOW *et Coll.* (30, 2ème partie). La justification par voie chimique de ces attributions de configuration est déjà entreprise. Elle sera donnée ultérieurement.

La transposition des (-) 1R ou (+) 1S diméthyl-2,2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones (I) en milieu chlorure d'aluminium conduit aux diméthyl-6,6 alkyl-2 phényl-2 cyclohexanones de configuration respectivement (+) 2R ou (-) 2S. Ces configurations ont été précisées à partir de la règle classique des octants appliquée à ces cyclohexanones et en se basant sur le fait que la configuration absolue de la méthyl-2 phényl-2 cyclohexanone était connue.

De même les (+) 1S, 2S ou (-) 1R, 2R méthyl-2 phényl-1 cyclopentylalkylcétones (II) conduisent par extension de cycle aux (+) 2S, 6S ou (-) 2R, 6R méthyl-6 alkyl-2 phényl-2 cyclohexanones, qui par épimérisation donnent l'isomère (-) 2S, 6R ou (+) 2R, 6S respectivement.

L'ensemble de ces résultats nous permet de considérer que les isomérisations de cétones cyclopentaniques extranucléaires obéissent aux mêmes lois que les réactions de transposition de type 1,2 (55, 56, 2ème partie). Il confirme et complète l'étude stéréochimique envisagée par B. CALAS *et* L. GIRAL sur l'isomérisation acido-catalysée d'alkyl-phénylcétone à chaîne ouverte.

~~~~~

Vu et permis d'imprimer  
Montpellier, le  
Le Président de l'Université  
des Sciences et Techniques  
du Languedoc,









